Isomere phenylsubstituierte 1, 2-Aminoalkohole und 1, 2-Diamine

Dissertation

zur

Erlangung des Grades eines Doktors

der Naturwissenschaften

dem Fachbereich Pharmazie

der

Eberhard-Karls-Universität

zu Tübingen

vorgelegt von

Roland Feil

aus Stuttgart

1970

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543901_0089

Isomere phenylsubstituierte 1, 2-Aminoalkohole und 1, 2-Diamine

Dissertation

zur

Erlangung des Grades eines Doktors

der Naturwissenschaften

dem Fachbereich Pharmazie

der

Eberhard-Karls-Universität

zu Tübingen

vorgelegt von

Roland Feil

aus Stuttgart

1970

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Tag der mündlichen Prüfung: 13. Februar 1970

Dekan: Professor Dr. H. Auterhoff

1. Berichterstatter: Professor Dr. H. Möhrle

2. Berichterstatter: Professor Dr. H. Auterhoff

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v. Spangenberg KG · Tübingen

Meiner Frau

Meinem verehrten Lehrer

Herrn Prof. Dr. Hans MÖHRLE

danke ich für die Überlassung des Themas, sowie für die mir jederzeit gewährte großzügige Unterstützung und vielseitige Förderung.

Mein aufrichtiger Dank gilt auch dem Direktor des Pharmazeutisch-chemischen Institutes

Herrn Prof. Dr. Harry AUTERHOFF

für das mir stets entgegengebrachte Wohlwollen.

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

Einleitung und Problemstellung 1

A. Aminolyse von Styroloxid 4

I. Darstellung der 1-Phenyl-2-tert.-amino-aethanole-(1) ... 4

II. Darstellung der 2-Phenyl-2-tert.-amino-aethanole-(1) ... 5

III. Dünnschicht- und gaschromatographische Trennung der isomeren Aminoalkohole 8

IV. Aminolyse-Ansätze mit Styroloxid 11

Ergebnis 14

B. Aminolyse von 2-Phenylaziridin 17

I. Darstellung der Diamine vom Typ A 17

1. 2-Phenyl-2-amino-aethyl-tert.-amine 17

2. Trennung der isomeren Oxime 18

II. Darstellung der Diamine vom Typ B

β-Phenyl-β-tert.-amino-aethylamine 20

III. Dünnschicht- und gaschromatographische Trennung der isomeren Diamine 24

IV. 2-Phenylaziridin-Aminolyse 26

1. Darstellung von 2-Phenylaziridin 26

2. Aminolyse-Ansätze mit 2-Phenylaziridin 26

Ergebnis 27

C. Konfigurationszuordnung der Oxim-Zwischenprodukte 29

Seite

D. Quecksilber(II)-ÄDTA-Dehydrierung der Diamine 36

I. Dehydrierung der isomeren Phenyl-amino-aethyl-pyrrolidine 40

II. Dehydrierung der isomeren Phenyl-amino-aethyl-morpholine und des β-Phenyl-β-piperidino-aethyl-amins .. 43

Zusammenfassung 47

Beschreibung der Versuche 50

A I 1. Darstellung der Phenacylamine 53

2. Reduktion der Phenacylamine zu 1-Phenyl-2-tert.-amino-aethanolen-(1) 55

A II 1. Darstellung von α-Brom-α-phenyl-essigsäure-aethylester 56

2. Darstellung von α-tert.-Amino-α-phenyl-essigsäureaethylestern 57

3. Reduktion der Aminester zu 2-Phenyl-2-tert.-amino-aethanolen-(1) 59

A IV Aminolyse-Ansätze 61

B I 2. Darstellung und Trennung der Oxim-Zwischenprodukte . 62

3. Reduktion der Oxime zu 2-Phenyl-2-amino-aethyl-tert.-aminen 68

B II 1. Darstellung der 1-Phenyl-1-tert.-amino-essigsäurenitrile 71

2. Reduktion der Nitrile zu β-Phenyl-β-tert.-amino-aethylaminen 73

3. Darstellung der α-Phenyl-α-tert.-amino-acetamide ... 76

4. Reduktion der Amino-acetamide 78

B IV 1. Darstellung von 2-Phenylaziridin 78

2. 2-Phenylaziridin-Aminolyse-Ansätze 79

Seite

C I - V (ω-Amino-acetophenon-oximato)-diphenyl-bor-Verbindungen 80

a) der syn-Oxime

b) der anti-Oxime

D I a) Quecksilber(II)-ÄDTA-Dehydrierung von 1-[(2'-Phenyl-2'-amino)-aethyl]-pyrrolidin 83

b) Quecksilber(II)-ÄDTA-Dehydrierung von β-Phenyl-β-pyrrolidino-aethylamin 83

D II a) Quecksilber(II)-ÄDTA-Dheydrierung von 1-[(2'-Phenyl-2'-amino)]-morpholin 85

b) Quecksilber(II)-ÄDTA-Dehydrierung von β-Phenyl-β-morpholino-aethylamin 85

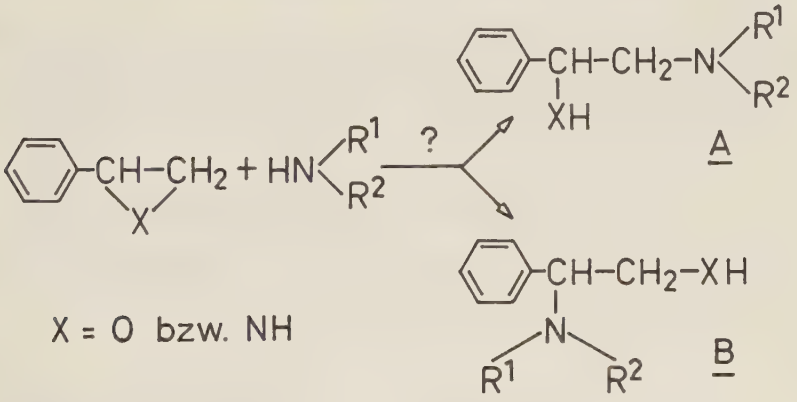
c) Quecksilber(II)-ÄDTA-Dehydrierung von β-Phenyl-β-piperidino-aethylamin 86

Literaturverzeichnis 87

EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Die Aminolyse von Styroloxid wird häufig zur Darstellung entsprechender Aminoalkohole[1] verwendet, wobei bisher[2) 3)] angenommen wurde, daß die Ringöffnung spezifisch erfolge, und damit ausschließlich Verbindungen des Typs A entstehen.

Bei Versuchen von MÖHRLE[4)], auf diese Weise reines 1-Phenyl-2-diaethylamino-aethanol-(1) darzustellen, wurde auch nach wiederholter Destillation ein Reaktionsprodukt erhalten, das im Dünnschichtchromatogramm zwei Komponenten aufwies. Es lag nahe, die Entstehung beider Isomere zu vermuten und frühere Ergebnisse zu überprüfen.



1) H. J. ROTH und A. BRANDAU, Arch. Pharmaz. 292, 761 (1959)
2) K. KRASSUSKY, J. prakt. Chem. 75, 238 (1907)
3) K. KRASSUSKY, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 146, 236 (1908)
4) H. MÖHRLE, unveröffentlicht

Ziel dieser Arbeit war es daher:

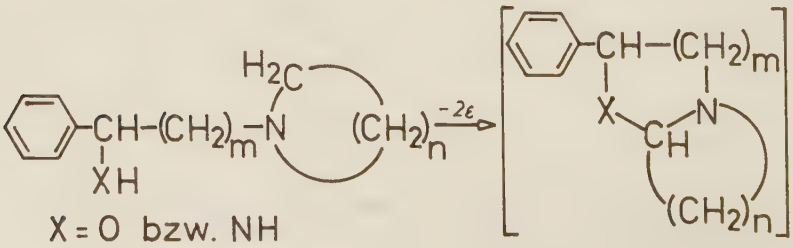
I) 1. Die Aminolyse von Styroloxid mit einer Reihe verschiedener Amine unter Standard-Bedingungen durchzuführen und zu untersuchen, ob nur Isomer A oder beide Isomere A und B entstehen und gegebenenfalls festzustellen, in welchem Verhältnis sie auftreten.

2. Für eine eindeutige Entscheidung bei den Aminolyse-Ansätzen mußten vorher beide Reihen von Aminoalkoholen durch unabhängige Synthesen dargestellt und entsprechende analytische Verfahren zu ihrem sicheren Nachweis nebeneinander ausgearbeitet werden.

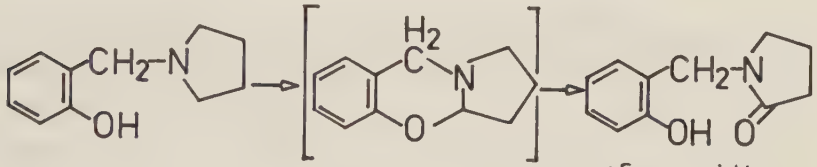
II) 1. Im Hinblick auf den Mechanismus der Öffnung von Hetero-Dreiringen durch nucleophile Reagenzien waren entsprechende Versuche mit 2-Phenylaziridin notwendig, wobei insbesondere der Zusatz einer Lewis-Base weitere Informationen liefern sollte.

2. Die bei der Umsetzung mit 2-Phenylaziridin zu erwartenden primär/tertiären Diamine waren zu synthetisieren. Den eigentlichen Aminolyseversuchen mußte dabei die Entwicklung analytischer Trennmethoden der Isomere vorausgehen.

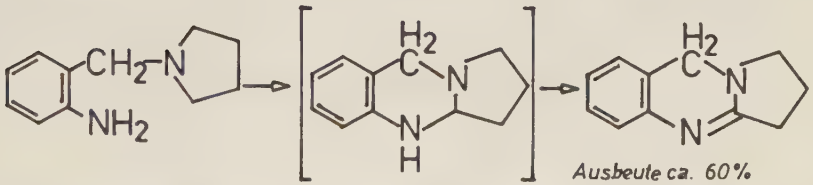
III) Die präparativ gewonnenen, reinen Diamine sollten darüberhinaus zur weiteren Klärung des Mechanismus der Nachbargruppenbeteiligung bei der Quecksilber(II)-ÄDTA-Dehydrierung beitragen:



1. Es erhebt sich nämlich die Frage, ob hinsichtlich der Cyclisierungstendenz und der Größe des dabei entstandenen Ringes die Aminogruppe einer Hydroxylfunktion gleichwertig ist. Dies erscheint fraglich, nachdem bei entsprechenden aromatischen Verbindungen signifikante Unterschiede festgestellt wurden[5]:



nur Spuren, nicht isolierbar



Ausbeute ca. 60%

2. Gleichzeitig sollte die Veränderung des cyclischen Aminanteils bei den verschiedenen Diaminen die Anwendungsbreite der neuen Synthesemethode für cyclische Amidine mit Quecksilber(II)-ÄDTA abstecken und damit Aussagen über die Gültigkeit des stereoelektronischen Prinzips bei der Reaktion möglich machen.

---

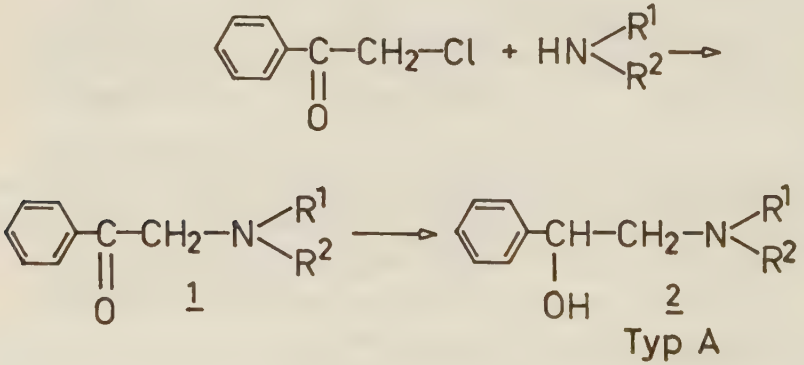
5) H. MÖHRLE und P. GUNDLACH, Tetrahedron Letters (London) im Druck

A. AMINOLYSE VON STYROLOXID

I. Darstellung der 1-Phenyl-2-tert.-amino-aethanole-(1)

(= Typ A = "normale Aminoalkohole")

Die "normalen" Aminoalkohole vom Typ A wurden über die Phenacylamine 1, die aus ω-Chloracetophenon und den entsprechenden sekundären Aminen Piperidin, Morpholin, Pyrrolidin, Diaethylamin und Dimethylamin zugänglich sind[6], hergestellt. Die Reduktion der Phenacylaminsalze mit Natriumboranat in wäßriger Lösung führte in sehr guten Ausbeuten zu den gewünschten Hydroxyaminen 2.

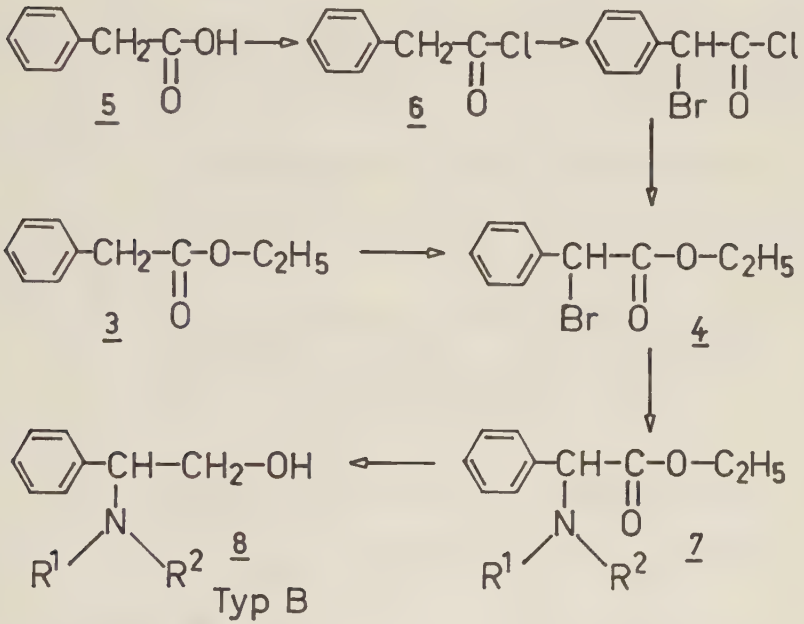


6) H. MÖHRLE und H.J. ROTH, Arch. Pharmaz. 296, 817 (1963)

II. Darstellung der 2-Phenyl-2-tert.-amino-aethanole-(1)

(= Typ B = "anormale Aminoalkohole")

Die "anormalen" Aminoalkohole wurden auf folgenden Wegen synthetisiert:



Die Herstellung des Bromesters 4 erfolgte einmal ausgehend von Phenylessigsäureaethylester (3), wobei 1 Mol nach einer Patentschrift von REINHECKEL[7] mit 1/3 Mol Acetylchlorid und 4/3 Mol Brom zur Reaktion gebracht wurde. Die Ausbeute von 70% läßt sich aber verbessern, wenn freie Phenylessigsäure (5) zuerst mit Thionylchlorid behandelt und anschließend das Säurechlorid 6 nach NARAYANAN und MARTIN[8] mit 1,05 Mol Brom umgesetzt und mit Aethanol versetzt wird.

---

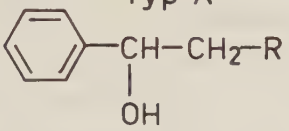
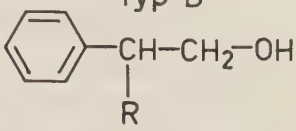
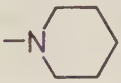
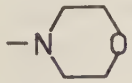
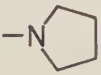
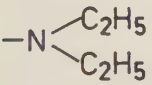
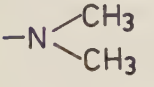
7) DBP 1188071 (Auslegetag 4.3.1965), Erfinder: H. REINHECKEL
8) V.L. NARAYANAN und C.F. MARTIN, J. med. Chemistry 9, 615

α-Brom-α-phenyl-essigsäureaethylester (4) wurde nach KLOSA[9] mit den sekundären Aminen Piperidin, Morpholin, Pyrrolidin, Diaethylamin und Dimethylamin zu den entsprechenden Aminoestern 7 umgewandelt und diese mit Lithiumalanat zu den 2-Phenyl-2-tert.-amino-aethanolen-(1) 8 reduziert.

Die auf getrennten Wegen erhaltenen Isomerepaare sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

9) J. KLOSA, Arch. Pharmaz. 285, 332 (1952)

Tabelle 1

R =	Typ A 	Typ B 
I 	Sdp.$_2$ 110-112°; Schmp. 70-71° entspr. Lit.[1] 10) Hydrochlorid: Schmp. 198-199° Lit.[1] 191-192°	Sdp.$_2$ 115° Hydrochlorid: Schmp. 151-153° entspr. Lit.[1]
II 	Sdp.$_2$ 135-137°; Schmp. 82-83° entspr. Lit.[1] Hydrochlorid: Schmp. 191-192° Lit.[1] 185-186°	Sdp.$_2$ 120-122° Hydrochlorid: Schmp. 160-162° (Zers. ab 135°)
III 	Sdp.$_2$ 129-130°; Schmp. 59-60° entspr. Lit.[1] 11) Hydrochlorid: Schmp. 164-165° Lit.[1] 160-161°	Sdp.$_2$ 122-123° Hydrochlorid: Schmp. 190-192°
IV 	Sdp.$_2$ 96-99° entspr. Lit.[12] keine kristalline Salzbildung	Sdp.$_2$ 113-115° Hydrochlorid: Schmp. 135-136°
V 	Sdp.$_2$ 78-80° entspr. Lit.[13] Hydrochlorid: Schmp. 147° entspr. Lit.[1] 14)	Sdp.$_2$ 76° Hydrochlorid: Schmp. 118-120°

10) W. ZIEGENBEIN und W. FRANKE, Chem. Ber. 90, 2291 (1957)
11) C.T. BAHNER, J. Amer. chem. Soc. 73, 4455 (1951)
12) C.S. MARVEL und V. du VIGNEAUD, J. Amer. chem. Soc. 46, 2093 (1924)
13) M. TIFFENEAU und E. FOURNEAU, Bull. Soc. chim. France 13, 971 (1913)
14) M. TIFFENEAU und E. FOURNEAU, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 146, 697 (1908)

III. Dünnschicht- und gaschromatographische Trennung der isomeren Aminoalkohole

a) Dünnschichtchromatographie

Da ROTH und BRANDAU[1)], sowie CHAPMAN und Mitarb.[15)] mit papierchromatographischen Verfahren zur Trennung isomerer Hydroxyamine nur geringen bzw. keinen Erfolg hatten, wurde eine dünnschichtchromatographische Methode zur qualitativen Bestimmung der isomeren Aminoalkohole an Kieselgel ausgearbeitet. Bei einer Reihe von Lösungsmittelsystemen gelang mit dem Fließmittel I (96proz. Aethanol-Wasser-konz. Ammoniak: 40 + 60 + 2) eine gute Auftrennung der Komponenten I, III, IV, V und erlaubte infolge der relativ großen Rf-Unterschiede auch bei ungünstigen Mengenverhältnissen eine eindeutige Differenzierung. Für die Morpholinderivate II ist diese Voraussetzung erst bei Anwendung des Fließmittelsystems II (Benzol-Aceton-konz. Ammoniak: 70 + 30 + 2) gegeben, Abb. 1.

15) N.B. CHAPMAN, N.S. ISAACS und R.E. PARKER, J. chem. Soc. (London) 1959, 1925

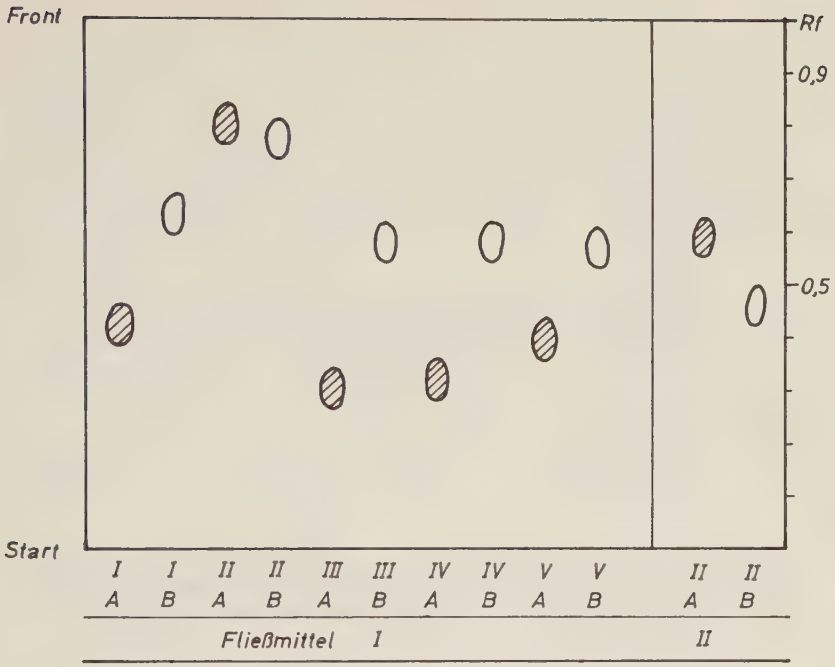


Abb. 1: Schematisches Dünnschichtchromatogramm der isomeren Aminoalkohole I - V, Kieselgel HF_{254}, Fließm. I + II, Laufstrecke 10 cm Detektion: UV, Dragendorff's Reagens

b) Gaschromatographie

CHAPMAN und Mitarb.[15] hatten neben der papierchromatographischen auch eine gaschromatographische Trennung der isomeren Aminoalkohole ohne Erfolg versucht. Sie verwendeten dabei zur Gaschromatographie eine Silicongummi-Säule, was nicht zweckmäßig erschien; denn bei Einsatz einer polareren flüssigen Phase sollte eine Trennung möglich sein. Es gelang, auf einer alkalisch unterlegten 3 m Carbowax-20M-Säule bei 200° aus einer Mischung aller zehn Aminoalkohole jede Komponente eindeutig nachzuweisen, Abb. 2.

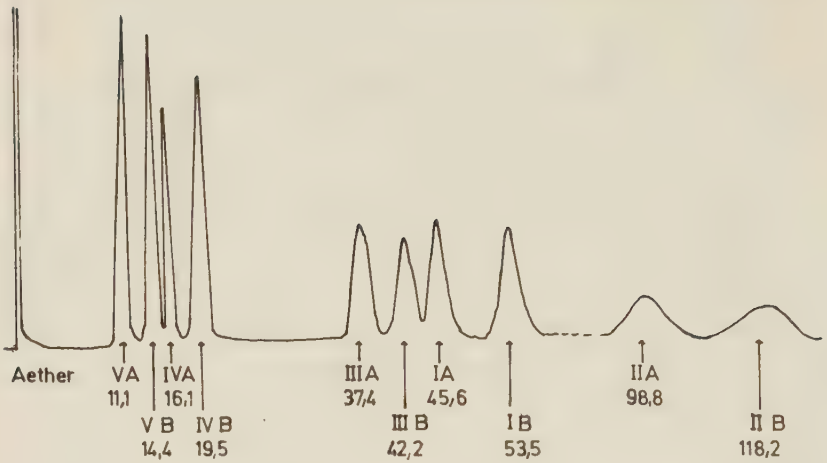


Abb. 2: Gaschromatogramm isomerer Phenylaethanolamine. Die Retentionszeiten verstehen sich vom Aetherpeak bis zum Maximum der Substanzpeaks und sind in Minuten angegeben.

Zur optimalen Trennung der einzelnen Isomerenpaare waren die in Tabelle 2 genannten Bedingungen notwendig.

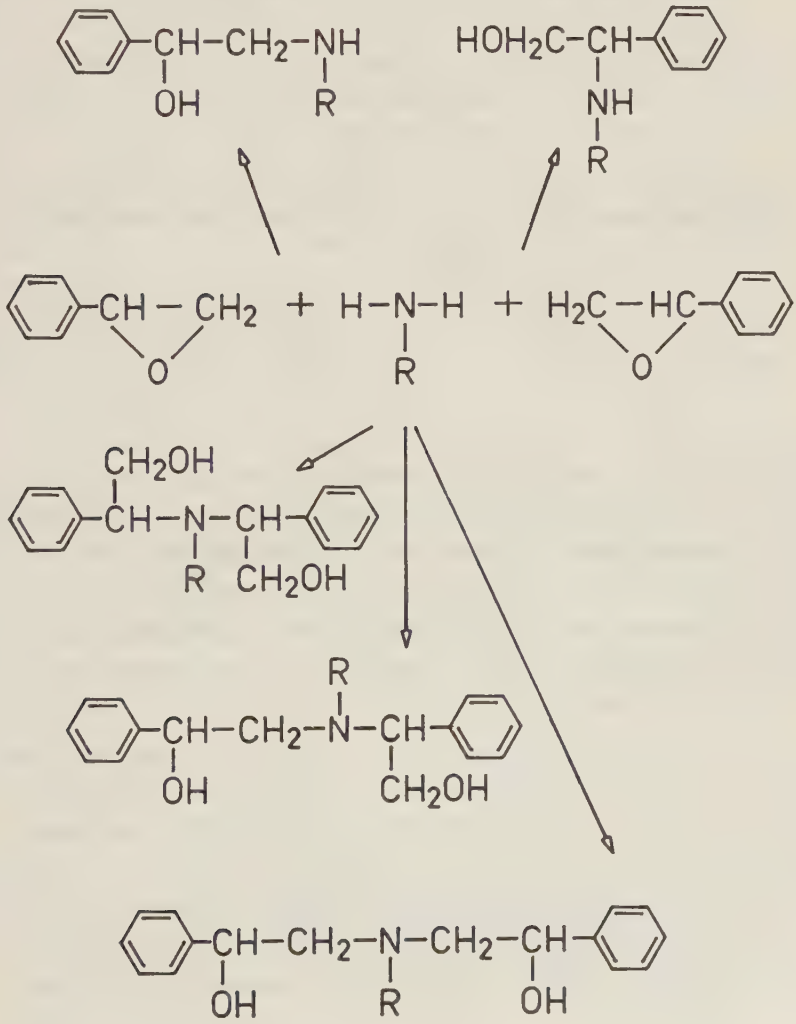
Tabelle 2

Gaschromatographische Trennung

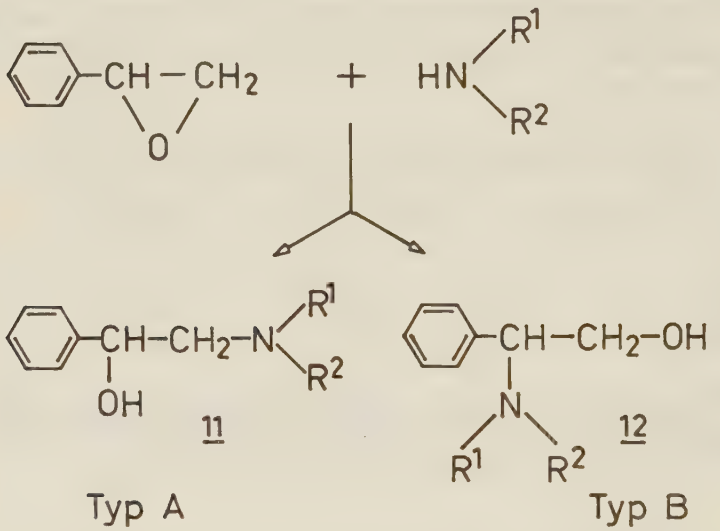
Isomere des Amins	Temperatur (° C)	N_2-Durchfluß	Retentionszeit (Min.) Typ A	Typ B
I Piperidin	200	100 ml/Min.	45,6	53,5
II Morpholin	220	100 ml/Min.	33,3	38,3
III Pyrrolidin	190	100 ml/Min.	45,3	50,8
IV Diaethylamin	200	100 ml/Min.	16,1	19,5
V Dimethylamin	200	100 ml/Min.	11,1	14,4

IV. Aminolyse-Ansätze mit Styroloxid

Die Aminolyse von Styroloxid kann je nach Charakter des verwendeten Amins theoretisch zu einer verschiedenen Anzahl von Verbindungen führen. Beim Einsatz von primären Aminen sind zusätzlich zu den Produkten aus äquimolaren Mengen Epoxid und Amin noch Derivate aus 1 Mol Amin und 2 Mol Styroloxid zu erwarten.



Bei der Umsetzung von sekundären Aminen mit Styroloxid sind grundsätzlich nur noch zwei Reaktionsprodukte möglich, die sich lediglich in der Art der Ringöffnung unterscheiden.



K. KRASSUSKY[2) 3)] stellte über die Ringöffnung unsymmetrisch substituierter Epoxide mit Ammoniak die Regel auf, daß die Aminogruppe immer an das Kohlenstoffatom substituiert wird, welches die größere Anzahl Wasserstoffatome trägt, und sich am wasserstoffärmeren Kohlenstoffatom die Hydroxylgruppe ausbildet. Auf Grund dieser Regel werden in der Literatur Reaktionsprodukte vom Typ A als "normale" und die des Typs B als "anormale" bezeichnet.

Tatsächlich sind in der Literatur[16)] Ausnahmen von der Krassusky-Regel praktisch nur bei primären Aminen bzw. Ammoniak bekannt. So berichten CASTRO und Mitarb.[17)] sowie BROWNE und LUTZ[18)] von "anormalen"

16) Literaturzusammenstellung siehe HOUBEN-WEYL, Methoden der org. Chemie, G. Thieme-Verlag Stuttgart, 4. Aufl., Bd. XI/1 (1957) S. 315
17) A.J. CASTRO, D.K. BRAIN, H.D. FISCHER und R.K. FULLER, J. org. Chemistry 19, 1444 (1954)
18) C.L. BROWNE und R.E. LUTZ, J. org. Chemistry 17, 1187 (1952)

Reaktionsprodukten bei der Umsetzung von Styroloxid mit Ammoniak bzw. mit Benzylamin. ROTH und BRANDAU[1] bestätigen diese Befunde, erhalten jedoch mit sekundären Aminen nur "normale" Aminoalkohole. Auch CHAPMAN und Mitarb.[15] erhielten bei kinetischen Untersuchungen der Epoxid-Reaktion mit sekundären Aminen fast ausschließlich "normale" Produkte, nur bei der Umsetzung von Piperidin mit Styroloxid vermuten sie auf Grund IR-spektroskopischer Messungen und dem Vergleich mit den synthetisierten Isomeren die Entstehung des Alkanolamins vom Typ B zu 4% (Auswertung der Schlüsselbanden des "anormalen" Produkts bei 945 cm^{-1} und 1022 cm^{-1}). Da ihnen aber weder ein papier- noch ein gaschromatographischer Nachweis gelang, ließen sie den "anormalen" Aminoalkohol, dessen Entstehung sie auf zunehmende "sterische Kompression" bei höheren Reaktionstemperaturen zurückführen, bei ihren Untersuchungen unberücksichtigt.

Aufgrund von Differenzen mit Literaturangaben bei der Umsetzung von Styroloxid und Diaethylamin wurden in der vorliegenden Arbeit erneut Untersuchungen durchgeführt, wobei der Übersichtlichkeit der Reaktion wegen nur sekundäre Amine eingesetzt wurden.

Unter Standardbedingungen wurden jeweils äquivalente Mengen Styroloxid und sekundäres Amin (0,1 Mol) in 20 ml 96proz. Aethanol 1 Std. am Rückfluß im siedenden Wasserbad erhitzt. Nach der Aufarbeitung des Reaktionsgemisches wurde das Produkt unter Vergleich mit den Reinisomeren dünnschicht- und gaschromatographisch untersucht. Die quantitative Auswertung des Gaschromatogramms erfolgte durch gravimetrische Bestimmung des Papiers unter den Peaks. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefaßt:

Tabelle 3

Amin	Geschw.-konst. der Reaktion m. 1-Chlor-2,4-dinitrobenzol $K_2 \cdot 10^{-4}$	pk-Wert[19]	Gesamtausbeute an Aminoalkoholen (%)	davon Reaktionsprodukte Isomer A (%)	Isomer B (%)
I Piperidin	153[20]	11,22	87,8	76	24
II Morpholin	44[21]	8,36	82,1	72	28
III Pyrrolidin	-	11,27	68,1	93	7
IV Diaethylamin	1,9[20]	10,98	72,5	86	14
V Dimethylamin	355[20]	10,64	78,6	62	38

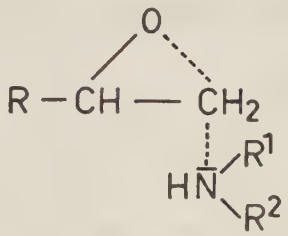
Sowohl dc als auch gc ließen sich bei allen fünf Aminolyse-Ansätzen eindeutig beide Isomere nachweisen. Da die Menge des "anormalen" Produkts dabei recht beachtliche Werte erreichen kann, muß die Regel von KRASSUSKY[2) 3)] eine starke Einschränkung erfahren.

Aus der Tatsache, daß Amin und Epoxid erst nach Zugabe eines polaren Lösungsmittels reagieren, muß für den Mechanismus der Reaktion eine ionische Umsetzung gefolgert werden.
In diesem Fall ist aber prinzipiell mit 3 Faktoren zu rechnen, nämlich mit 1. sterischen
2. polaren (induktiven) und mit
3. Konjugations-Effekten.

Nach PARKER und ISAACS[22] erfolgt die Substitution des Epoxids durch ein nucleophiles Agens in neutralem oder basischem Milieu in einer

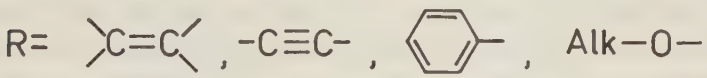
19) H.K. HALL jr., J. Amer. chem. Soc. 79, 5441 (1957)
20) O.L. BRADY und F.R. CROPPER, J. chem. Soc. (London) 1950, 507
21) H. AUTERHOFF und F. MOLL, Arch. Pharmaz. 293, 132 (1960)
22) R.E. PARKER und N.S. ISAACS, Chem. Reviews 59, 737 (1959)

S_N2-Reaktion, wobei wegen sterischer Hinderung durch den Substituenten R bei unsymmetrischen Epoxiden ohne polare oder zur Konjugation befähigte Gruppen ausschließlich "normale" Produkte entstehen sollen. Als Übergangszustand wird folgende Formulierung vorgeschlagen:

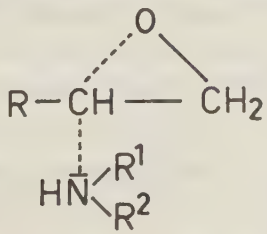


Ist R ein stark polarer Substituent, z.B. CF_3, so wird die Reaktion zu fast ausschließlich "normalen" Produkten dadurch erklärt, daß zwar am α-Atom eine Positivierung erzielt wird, welche die Annäherung des Nucleophils erleichtert, aber gleichzeitig die Öffnung der Bindung zum Sauerstoff erschwert.

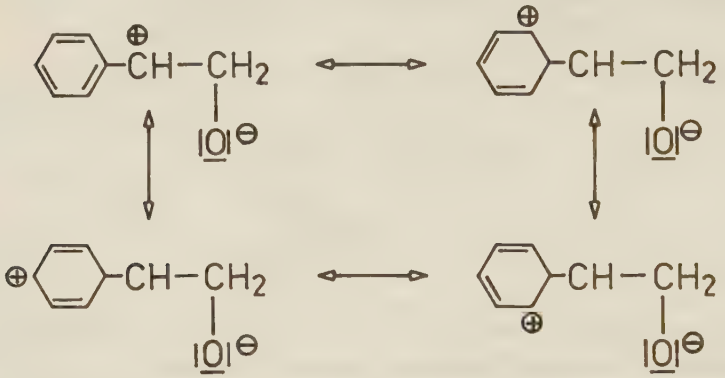
Bei Substituenten R dagegen, die durch π- oder p-Orbital-Konjugation eine positive Ladung am benachbarten Kohlenstoffatom stabilisieren können, wie z.B. die Gruppen



fand man weitgehend eine Tendenz zu "anormalen" Produkten. Um dies zu erklären, nahm man eine S_N2-Reaktion mit folgendem Übergangszustand an:



Der Phenyl-Rest als Substituent kann in diesem Fall in vier möglichen Mesomerieformen eine positive Ladung am benachbarten Kohlenstoffatom stabilisieren,



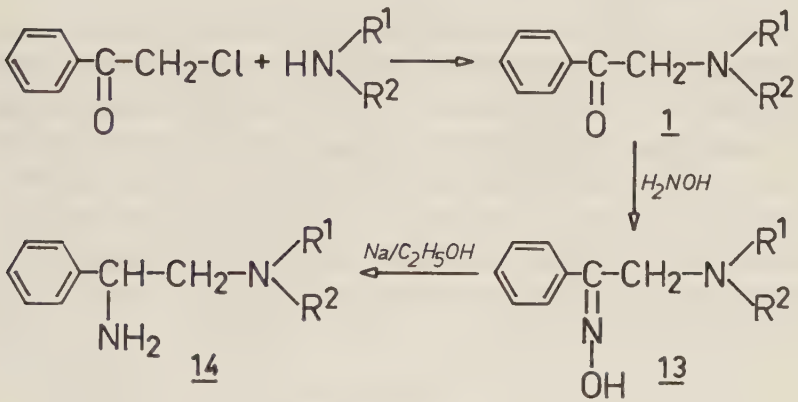
wogegen bei einer andersartigen Öffnung des Oxiranrings praktisch keine Mesomerie-Stabilisierung zu erwarten ist. Diese "anormale" Substitution müßte noch stärker vom sterischen Raumbedarf des Nucleophils abhängig sein als der Angriff am β-Kohlenstoffatom.

Nimmt man unter diesen Voraussetzungen beim Styroloxid zwei Reaktionstypen nebeneinander an, einmal durch sterischen Effekt eine ausschließlich "normale" und zum anderen durch den Konjugationseffekt eine ausschließlich "anormale" Substitution, so kann auch das entgegen den bisherigen Literaturangaben erhaltene Aminoalkoholgemisch erklärt werden. Allerdings müßte dann die Ausbeute an "anormalem" Aminoalkohol um so größer sein, je kleiner, d.h. weniger raumfüllend das angreifende Amin ist. Nach den vorliegenden Ergebnissen ist dies aber nicht ausschließlich der Fall, denn Pyrrolidin ist sicher weniger raumbeanspruchend als Diaethylamin. Ähnlich darf von Piperidin aufgrund der Geschwindigkeitskonstante, die nach der Nucleophilie-Bestimmung mit 1-Chlor-2,4-dinitrobenzol um den Faktor 3,5 größer ist als der k_2-Wert des Morpholins, mehr "anormales" Produkt erwartet werden. Die Befunde dieser Arbeit zeigen also, daß die Reaktion sicherlich komplexer ist, als ursprünglich angenommen wurde, und man wird noch Grenzfälle von S_N1- und S_N2-Mechanismen zur Erklärung zuziehen müssen.

B. AMINOLYSE VON 2-PHENYLAZIRIDIN

I. Darstellung der Diamine vom Typ A
2-Phenyl-2-amino-äthyl-tert.-amine

1.) Die primär/tertiären Diamine des Typs A ließen sich wie folgt darstellen:



Ausgehend von ω-Chloracetophenon wurden die Phenacylamine mit den verschiedenen sekundären Aminen dargestellt, die mit Hydroxylamin zu den entsprechenden Oximen 13 umgesetzt wurden. Dies wurde einmal nach CROMWELL und HOEKSEMA[23] durchgeführt, wobei einer vorgelegten methanolischen Kaliumhydroxidlösung die Lösungen des Aminsalzes und des Hydroxylamin-hydrochlorids zugegeben wurden. Zum anderen wurde in Abwandlung dieser Vorschrift das frisch destillierte Phenacylamin in Aethanol mit überschüssigem Hydroxylamin-hydrochlorid versetzt und der Ansatz mit Kalilauge neutralisiert. In beiden Fällen resultierte in 70-90proz. Ausbeute laut DC jeweils ein Gemisch isomerer Oxime wechselnder Zusammensetzung. Bei den Piperidin-, Morpholin-, Pyrrolidin-, und Dimethyl-

---

23) N.H. CROMWELL und H. HOEKSEMA, J. Amer. chem. Soc. 66, 870 (1944)

amin-Oxim-Derivaten konnte durch fraktionierte Kristallisation jeweils ein Isomer rein isoliert werden.

Die Phenacylamin-oxime wurden mit Natrium in abs. Aethanol zu den entsprechenden primär/tertiären Diaminen 14 reduziert. Der Versuch, durch Einsatz von Aluminium-Amalgam[24] als Reduktionsmittel die Ausbeute an Diaminen von ca. 60% zu erhöhen, war, auch wegen der umständlicheren Aufarbeitung, nicht erfolgreich.

2.) Durch säulenchromatographische Trennung an neutralem Aluminiumoxid mit verschiedenen Elutionsmitteln gelang es, die syn- und anti-Acetophenonoxim-Amine rein zu erhalten. Allein das Oxim-Derivat des Diaethylamins konnte weder kristallisiert noch präparativ in die Isomere getrennt werden. Auch der Versuch, das Aminoxim aus ω-Chloracetophenon-oxim und Diaethylamin darzustellen, erbrachte kein kristallines Produkt. Es konnte lediglich ein Oxalat kristallisiert werden, das nach DC ein Oximgemisch darstellte. Die isomeren Oxime sind in Tabelle 4 zusammengefaßt.

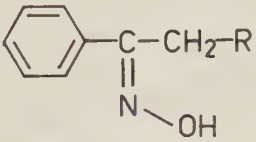
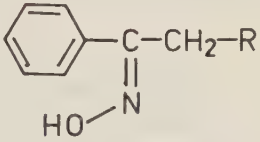
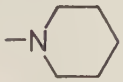
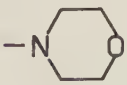
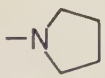
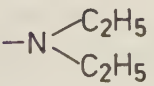
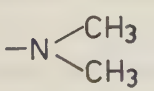
---

24) J. VOGEL, J. chem. Soc. (London) 1927, 594

Tabelle 4

Oxime der fünf Phenacylamine

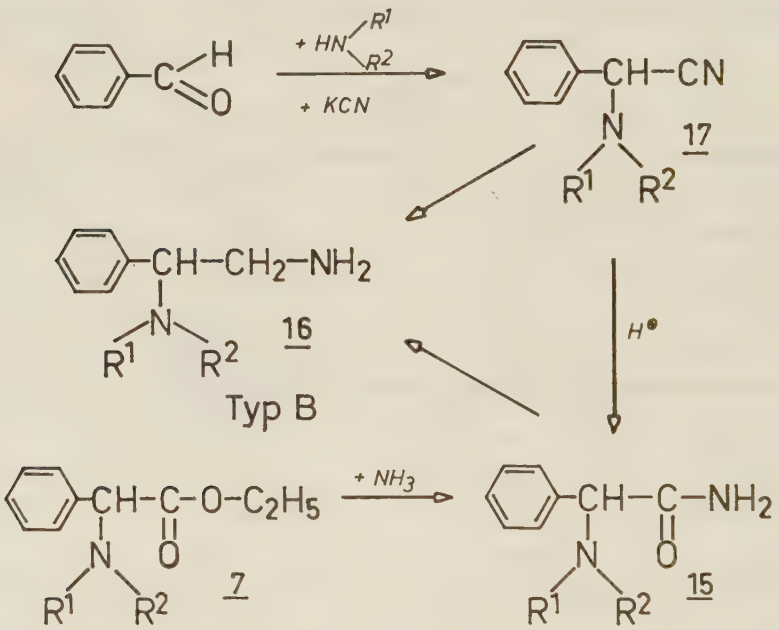
mit Schmelzpunkten und Rf-Werten im DC (Fließmittelsystem)

R=	 syn-Oxim	 anti-Oxim
	Schmp. 119-120°, Lit.[25] 116-118°, Lit.[23] und [26] 117-118°; Rf 0,53 (IV) 0,59 (V)	Schmp. 133-135°, entspr. Lit.[25], Lit.[23] 136-138,5°, Lit.[26] 140-141°; Rf 0,38 (IV) 0,45 (V)
	Schmp. 153-155°, Lit.[25] 150-152°, Lit.[26] 152-153°; Rf 0,38 (IV) 0,48 (V)	Schmp. 120-122°, Lit.[25] 116-120°, Lit.[26] 116-117°; Rf 0,27 (IV) 0,34 (V)
	Schmp. 117-118°; Rf 0,37 (IV) 0,52 (V)	Schmp. 77-78,5°, Lit.[25] 78-79°; Rf 0,20 (IV) 0,31 (V)
	keine Kristallbildung; Oxalat des Oximgemisches: Rf 0,47 (IV) 0,58 (V)	Schmp. 150° (Zers.); Rf 0,36 (IV) 0,46 (V)
	Schmp. 122-123°, Lit.[25] 118-120°; Rf 0,35 (IV) 0,52 (V)	Oxalat: Schmp. 166-168,5°; Rf 0,15 (IV) 0,37 (V)

25) H.P. FISCHER und C.A. GROB, Helv. chim. Acta 45, 2530 (1962)
26) B. UNTERHALT, Arch. Pharmaz. 300, 38 (1967)

II. Darstellung der Diamine vom Typ B
β-Phenyl-β-tert.-amin-aethylamine

Zur Darstellung der primär/tertiären Diamine des Typs B waren prinzipiell zwei Wege möglich:



Einmal schien die Umsetzung der Aminoester 7, die bereits bei der Darstellung der "anormalen" Aminoalkohole 8 als Zwischenprodukte isoliert wurden, mit Ammoniak zu den entsprechenden Säureamiden 15 günstig. Die anschließende Reduktion des Säureamids mit Lithiumalanat führt zum Amin 16.

Im Versuch ergab die Aminolyse des Esters mit Ammoniak unter üblichen Bedingungen praktisch keine Umsetzung. Auch im Autoklaven bei 40 atü und 100° in Methanol[27] und unter Zusatz von Natriummethylat[28] wurden

27) P.B. RUSSELL, J. Amer. chem. Soc. 72, 1853 (1950)
28) R. BALTZLY, J.M. BERGER und A.A. ROTHSTEIN, J. Amer. chem. Soc. 72, 4149 (1950)

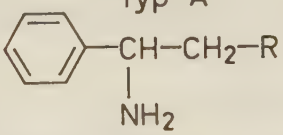
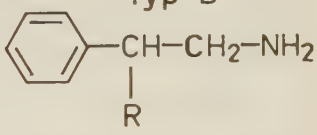
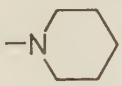
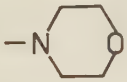
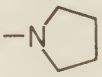
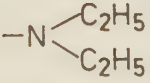
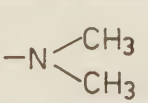
nur ca. 10proz. Ausbeuten an Säureamid erhalten, das zudem nur unter aufwendigen Bedingungen vom Ausgangsester zu trennen war. Dieser Syntheseweg war ursprünglich bevorzugt worden, da die entsprechenden Säureamide gleichzeitig für andere Untersuchungen eingesetzt werden sollten. Da indessen diese Stufe schlecht zu erreichen war, wurde zur präparativen Darstellung der zweite Weg gewählt.

Dabei wurde aus Benzaldehyd, sek. Amin und Kaliumcyanid nach der Methode von KNOEVENAGEL[29] das α-tert.-Amino-α-phenyl-essigsäurenitril 17 dargestellt[9], das sofort zum Amin 16 reduziert oder durch Verseifen mit konz. Schwefelsäure[9] zum Säureamid 15 umgesetzt wurde.
Bei der Hydrierung des Nitrils konnte weder bei Anwendung von Platindioxid[30] in methanolischer Salzsäure noch von Raney-Nickel in ammoniakalischer Methanollösung[31] als Katalysatoren ein Diamin erhalten werden. Bei der Aufarbeitung fiel jeweils neben nicht umgesetztem Nitril das sekundäre Amin an. Die Reduktion des Nitrils mit Lithiumaluminiumhydrid[32] führte dagegen in 60-80proz. Ausbeute zu den gewünschten 2-tert.-Amino-2-phenyl-äthylaminen 16, die bisher nicht beschrieben waren und als Salze festgelegt und charakterisiert wurden.
Die isomeren primär/tertiären Diamine sind in Tabelle 5 zusammengestellt.

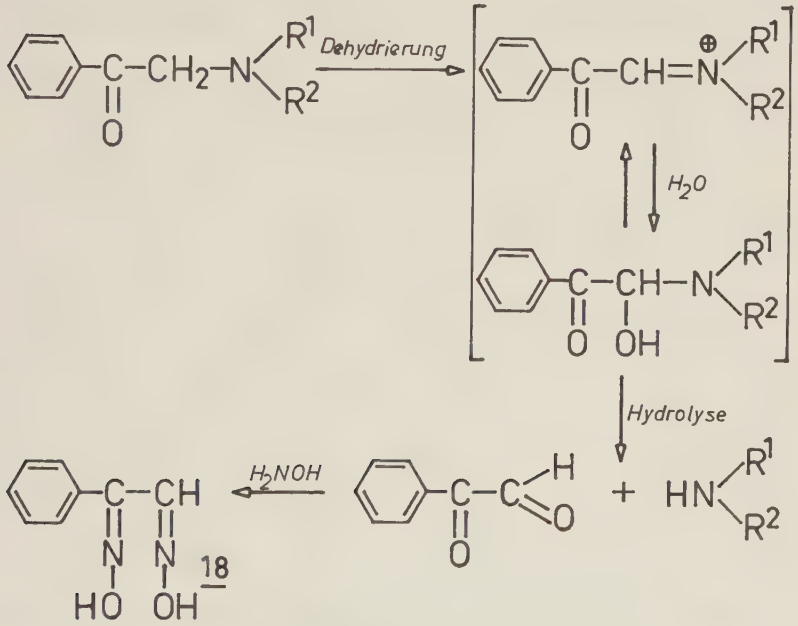
---

29) E. KNOEVENAGEL, Ber. dtsch. chem. Ges. 37, 4086 (1904)
30) T.S. WORK, J. chem.Soc. (London) 1942, 426
31) HOUBEN-WEYL, Methoden der org. Chemie, G. Thieme-Verlag Stuttgart, 4.Aufl., Bd. XI/1 (1957), S. 557
32) L.H. AMUNDSEN und L.S. NELSON, J. Amer. chem. Soc. 73, 242 (1951)

Tabelle 5

R =	Typ A 	Typ B 
VI 	Sdp.$_2$ 124-125° Lit.[23] 128°/$_3$ Dihydrochlorid: Schmp. 235°, Subl. ab 160°	Sdp.$_{1-2}$ 136-140° Dihydrochlorid: Schmp. 211-214°, hygrosk.
VII 	Sdp.$_{1-2}$ 130-134° Lit.[23] 150-152°/$_3$ Dihydrochlorid: Schmp. 218-220°	Sdp.$_{1-2}$ 134-136° Monohydrochlorid: Schmp. 268-270°, ab 180° Sublimation Dihydrochlorid: Schmp. 155-157°
VIII 	Sdp.$_{1-2}$ 110° Monohydrochlorid: Schmp. 160-161° Dihydrochlorid: Schmp. 215-218°	Sdp.$_{1-2}$ 118-121° Dihydrochlorid: Schmp. 205-206°
IX 	Sdp.$_{2-3}$ 120-122° Dihydrochlorid: Schmp. 230-232°	Sdp.$_{1-2}$ 94-95° Dinitrat: Schmp. 175-176°
X 	Sdp.$_{1-2}$ 92-93° Dihydrochlorid: Schmp. 174-176°	Sdp.$_{1-2}$ 94-95° Dihydrochlorid: Schmp. 208-211°

Bemerkenswert ist noch, daß aus den Oxim-Ansätzen des Dimethylamin- und Diaethylamin-Derivats bei der Chromatographie als erste Kristallfraktion ein Oxim isoliert werden konnte, das aufgrund seiner Elementaranalyse und seines spektralen Verhaltens als Phenylglyoxaldioxim[33] 18 identifiziert wurde.



Dies ist insofern überraschend, als zwar eine Hydrolyse von α-Aminoketonen zu α-Ketolen bekannt ist[34], nicht aber eine oxydative Spaltung. Im Hinblick auf den postulierten Verlauf der Reaktion müßte man annehmen, daß die Umsetzung des oxydativen Hydrolyseprodukts Phenylglyoxal mit Hydroxylamin zum Dioxim rascher verläuft, als die intramolekulare Cannizzaro-Reaktion zur Mandelsäure.

---

33) J. MEISENHEIMER und W. THEILACKER, Liebigs Ann. Chem. 469, 136 (1929)
34) E.F. JENNY und A. MELZER, Angew. Chem. 77, 964 (1965)

III. Dünnschicht- und gaschromatographische Trennung der isomeren Diamine

a) Dünnschichtchromatographie

Die isomeren Diamine konnten dc an Kieselgel mit dem Fließmittelsystem VI (Chloroform/96proz. Aethanol/konz. Ammoniak: 4 + 6 + 0,2) am besten getrennt werden. Die Rf-Werte sind aus Abbildung 3 zu entnehmen.

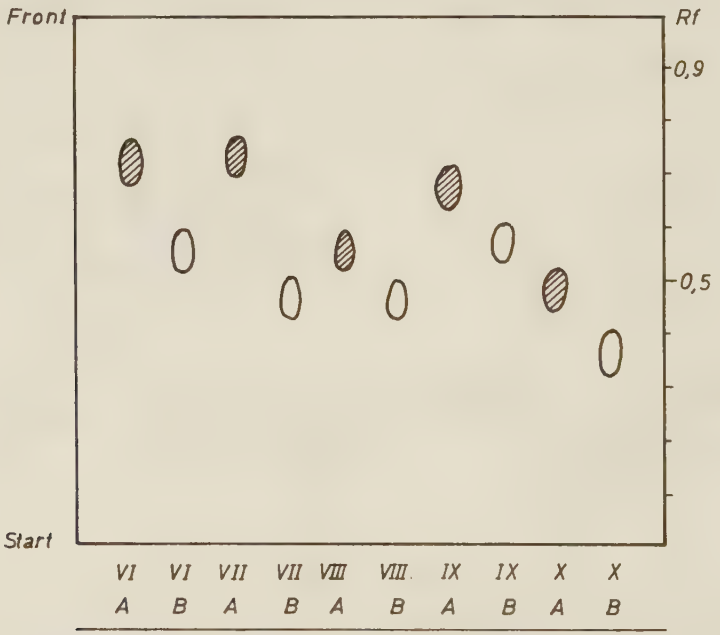


Abb. 3: Schematisches Dünnschichtchromatogramm der isomeren Diamine VI - X auf Kieselgel HF_{254}, Fließmittel VI, Laufstrecke 10 cm, Detektion: UV, Dragendorffs Reagens

Aufgrund der relativ großen Rf-Differenzen ist auch bei ungünstigen Mengenverhältnissen eine eindeutige Zuordnung der Diamine in Gemischen möglich.

b) Gaschromatographie

Mit Ausnahme der Pyrrolidino-Isomere wurden alle vier Isomerenpaare auf einer alkalisch unterlegten Carbowax-20M-Säule getrennt. Die Differenzierung der Pyrrolidino-Derivate gelang auf einer polareren Carbowax-1540-Säule mit 4proz. Belegung.
Die Bedingungen der Trennung und die Retentionszeiten sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Tabelle 6

Gaschromatographische Trennung der isomeren Diamine

Isomere des Amins	Temperatur (°C)	N_2-Durchfluß	Retentionszeit (Min.) Typ A	Typ B
VI Piperidin	200	50 ml/Min.	45,8	53,6
VII Morpholin	220	50 ml/Min.	42,4	46,4
VIII Pyrrolidin	200	50 ml/Min.	36,6	37,2
			keine Trennung	
IX Diaethylamin	200	50 ml/Min.	16,8	19,2
X Dimethylamin	180	50 ml/Min.	17,8	21,4
	200	50 ml/Min.	9,6	11,2

Säule: 3,0 m, Carbowax 20M 10%, KOH 5%, auf Chromosorb-AW 30/60, Durchmesser 1/4 inch

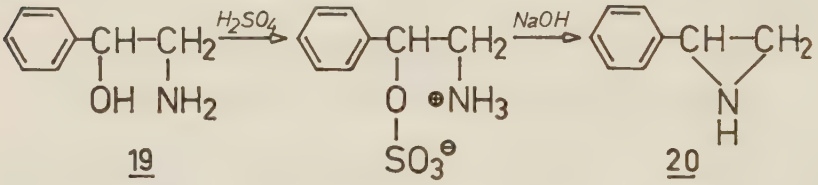
VIII Pyrrolidin	130	50 ml/Min.	22,0	25,6

Säule: 1,8 m, Carbowax 1540 4%, KOH 5%, auf Diatoport-S 80/100, Durchmesser 1/8 inch

IV. 2-Phenylaziridin-Aminolyse

1. Darstellung von 2-Phenylaziridin

Nach der Methode von WENKER[35] wurde analog[36] aus 2-Amino-1-phenyl-aethanol-(1) (19) der Schwefelsäureester dargestellt und dieser in Natronlauge zum Aziridin 20 umgesetzt:



19 20

2. Aminolyse-Ansätze mit 2-Phenylaziridin

Über die Ringöffnung C-substituierter Aziridine liegen in der Literatur widersprüchliche Angaben vor. So berichten sowohl CAIRNS[37] als auch CAMPELL und Mitarb.[38] bei der Hydrolyse von C-alkyl- und phenyl-substituierten Aziridinen in saurer Lösung ausschließlich von 1-substituierten 2-Amino-aethanol(1)-Derivaten, während CLAPP[39] bei der Aminolyse mit primären und sekundären Aminen unter Zusatz von Ammoniumchlorid mit Ausnahme von Anilin und Cyclohexylamin ausschließlich die Produkte erhält, die aus einer Ringöffnung am primären Kohlenstoffatom resultieren. Da die zitierten Arbeiten teilweise unter anderer Zielsetzung ausgeführt wurden, und es deshalb denkbar ist, daß nicht immer auf die Entstehung zweier Isomere geachtet wurde, schien eine exakte Untersuchung

35) H. WENKER, J. Amer. chem. Soc. 57, 2328 (1953)
36) S.J. BROIS, J. org. Chemistry 27, 3553 (1962)
37) T.L. CAIRNS, J. Amer. chem. Soc. 63, 871 (1941)
38) K.N. CAMPELL, B.K. CAMPELL, J.F. McKENNA und E.P. CHAPUT, J. org. Chemistry 8, 103 (1943)
39) L.B. CLAPP, J. Amer. chem. Soc. 70, 184 (1948)

der Reaktionsprodukte unter Vergleich unabhängig synthetisierter Substanzen notwendig, um den Mechanismus der Ringöffnung klären zu können.

Die Versuche, Phenylaziridin und sekundäres Amin analog den Styroloxid-Ansätzen in äquivalenten Mengen in siedendem 99proz. Aethanol umzusetzen, erbrachten keine Reaktionsprodukte. Auch bei Überschuß von sek. Amin[40] und nach Zusatz von Wasser[41] konnten nach mehrstündiger Reaktionszeit nur Spuren von Diaminen nachgewiesen werden. Nach COLEMAN und CALLEN[42] soll aber durch Zusatz einer Lewis-Säure die Ringöffnung katalysiert werden.

Unter folgenden Standardbedingungen wurde 2-Phenylaziridin mit Piperidin, Morpholin, Pyrrolidin, Diaethylamin und Dimethylamin umgesetzt:
0,005 Mol 2-Phenylaziridin und 0,01 Mol sek. Amin wurden in 10 ml wasserfreiem Benzol unter Zusatz von 0,001 Mol Bortrifluorid-Aetherat[43] solange am Rückfluß gehalten, bis gc kein Aziridin mehr nachzuweisen war. Die Reaktionsprodukte wurden direkt aus den Ansätzen dünnschicht- und gaschromatographisch unter Vergleich mit den Reinisomeren identifiziert. Die quantitative Auswertung erfolgte gc durch Planimetrie der Flächen unter den Substanzpeaks. Die Werte sind als Mittel aus fünf Proben angegeben.

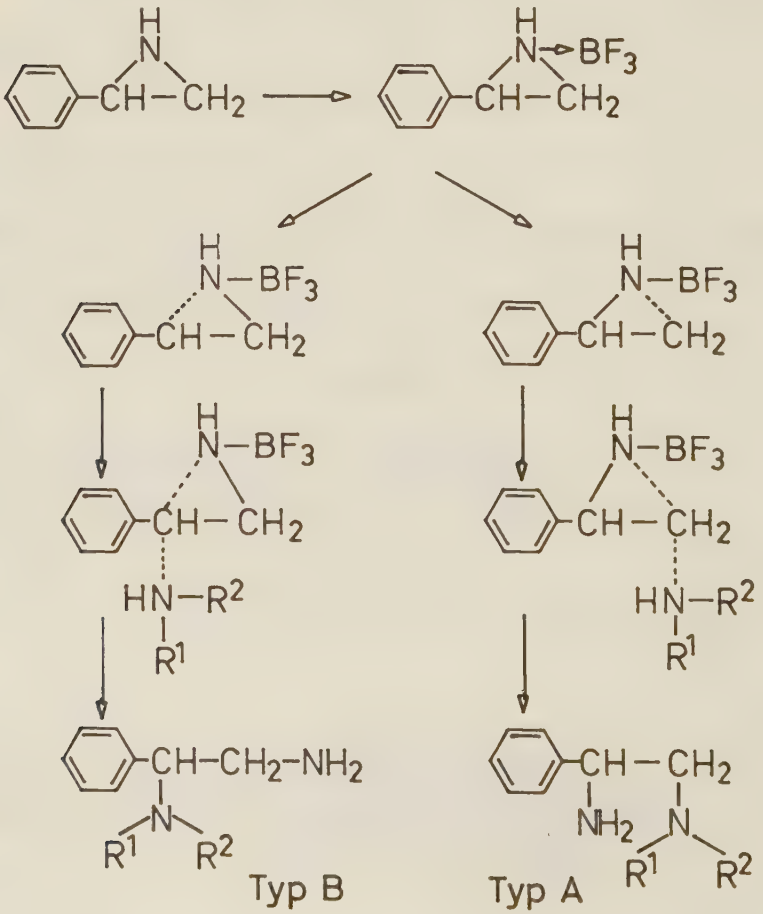
Das Ergebnis der Aminolyse von 2-Phenylaziridin zeigt Tabelle 7.

Tabelle 7

Amin	Reaktionsdauer (Stunden)	Reaktionsprodukte Isomer A (%)	Isomer B (%)
Piperidin	2	36	64
Morpholin	3	20	80
Pyrrolidin	3	19	81
Diaethylamin	3	45	55
Dimethylamin	2	30	70

40) H. BESTIAN, Liebigs Ann. Chem. 566, 210 (1950)
41) H.M. KISSMAN und D.S. TARBELL, J. Amer. chem. Soc. 74, 4317 (1952)
42) G.H. COLEMAN und J.H. CALLEN, J. Amer. chem. Soc. 68, 2006 (1946)
43) Patentberichte 1964, Nr. 6, B. 06-003/64

Über den Mechanismus der Aminolyse von Aziridinen sind fast keine Angaben in der Literatur zu finden. COLEMAN und CALLEN[42] arbeiteten mit einem Überschuß an Aluminiumchlorid, bezogen auf das Amin. Diese Menge der Lewissäure soll notwendig sein, um die Aminolyse von Aethylenimin auf der Stufe der Diaminderivate anzuhalten, was die Autoren auf eine Komplexbildung zurückführen. CLAPP[39] wendet dagegen katalytische Mengen von Ammoniumchlorid an, erhält aber bei dieser ebenfalls sauren Katalyse die Ringöffnung in der entgegengesetzten Richtung.
Aufgrund der Ergebnisse dieser Arbeit wird folgender Mechanismus für die Reaktion vorgeschlagen:



Das Bortrifluorid reagiert mit dem Aziridin-Stickstoff und bewirkt dadurch, daß die Bindung zwischen Stickstoff und den Ring-Kohlenstoffatomen gelockert wird. Da nun bei der Ringöffnung zum Diamin B durch Konjugationseinfluß des Aromaten eine Mesomeriestabilisierung eintreten kann, wird die S_N2-Reaktion bevorzugt in dieser Richtung ablaufen, und daneben in geringerem Umfang die Diamine A entstehen lassen. Weil bei der Bildung von B jedoch der sterische Einfluß größer ist, muß man erwarten, daß mit größerem Raumbedarf des angreifenden Amins der Weg zu A bevorzugt wird. Dies stimmt aber größenordnungsmäßig mit den Experimenten überein. Damit liegen hier offenbar einfachere Verhältnisse vor als bei der Epoxid-Aminolyse.

C. KONFIGURATION DER OXIM-ZWISCHENPRODUKTE

Unsymmetrisch substituierte Ketoxime können in zwei stereoisomeren Formen vorliegen, wobei nach MEISENHEIMER[44] das höher schmelzende Isomer als α-Oxim und das niedriger schmelzende als β-Oxim bezeichnet wird. HANTZSCH und WERNER, welche den entscheidenden Schritt zur Deutung der Isomerieverhältnisse taten[45], schlagen für die stereoisomeren Ketoxime die Bezeichnung syn- und anti- vor, wobei diese Vorsilben die Stellung der Hydroxygruppe zu dem an erster Stelle genannten Rest angeben[46].

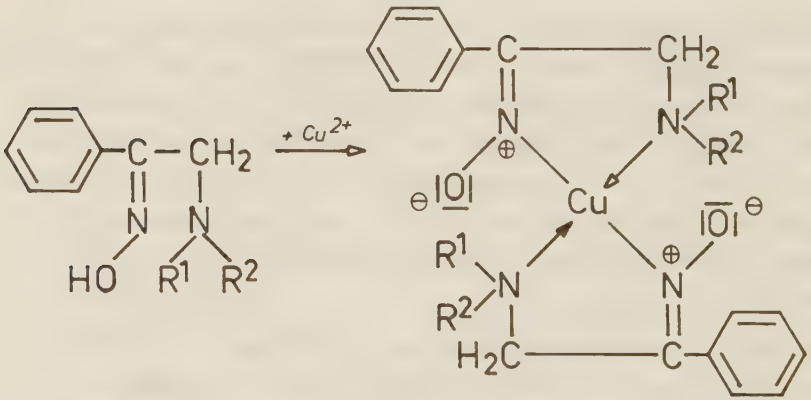
Im Rahmen dieser Arbeit fielen bei der Darstellung der 1-[2'-Phenyl-2'-amino)-aethyl]-tert.-amine als Zwischenprodukte Oxime der entsprechenden tertiären Amine an. Dabei interessierte, ob in jedem Fall syn- und anti-Oxime entstanden waren. Tatsächlich lag immer ein Gemisch beider Isomere vor, das teilweise durch fraktionierte Kristallisation und z.T. säulenchromatographisch in die Stereoisomere getrennt werden konnte.

44) J. MEISENHEIMER, P. ZIMMERMANN und U. v. KUMMER, Liebigs Ann. Chem. 466, 213 (1926)
45) A. HANTZSCH und A. WERNER, Ber. dtsch. chem. Ges. 23, 19 (1890)
46) A. HANTZSCH, Ber. dtsch. chem. Ges. 24, 3481 (1891)

Eine Ausnahme machte dabei lediglich das Diaethylaminderivat, welches offensichtlich sehr empfindlich ist und dessen Zersetzung am Sorbens beschleunigt wird.

Die Zuordnung zu syn- und anti-Formen ist im vorliegenden Fall aufgrund von Kernresonanzmessungen durch Anisotropieeffekte des Phenylrings analog CHOW und COLON[47] mit großer Wahrscheinlichkeit zu treffen, ebenso wie durch die UV-Spektren[25], wobei auch hier der Aromat eine entscheidende Rolle spielt.

Es wurde aber nach einer Möglichkeit gesucht, ohne diese Voraussetzung, auf chemischem Wege zu einer eindeutigen Entscheidung zu kommen. Bislang sind in dieser Richtung nur Schwermetallkomplexe untersucht worden, wobei jeweils nur das Oxim einen Komplex bildet, welches die Hydroxylgruppe und den zweiten komplexbildenden Liganden trans-ständig angeordnet enthält, d.h. auf die Aminderivate angewandt, die anti-Oxime.

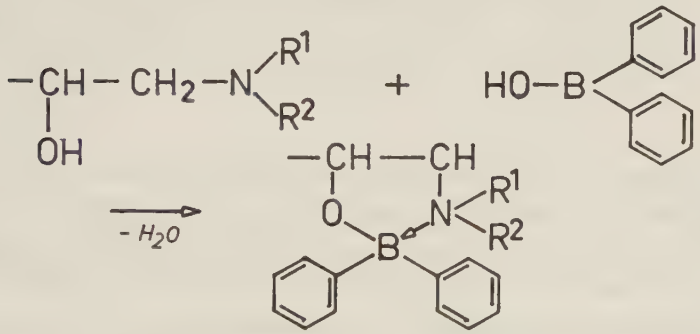


Diese Umsetzung ist aber unzuverlässig, da es sich nur um eine Farbreaktion handelt, die bereits von geringen Mengen anti-Oxim neben viel syn-Oxim gegeben werden kann. Eine Isolierung definierter Produkte ist

47) Y.L. CHOW und C.I. COLON, J. org. Chemistry 33, 2598 (1968)

nicht möglich und die Annahme, daß die Bindungsverhältnisse immer analog sind, nicht verbindlich.

Nun hatten verschiedene Arbeitsgruppen[48) 49) 50)] die Komplexbildung von Alkanolaminen, mit geeigneter Entfernung und sterischer Stellung der funktionellen Gruppen, durch Diphenylborinsäure beschrieben.

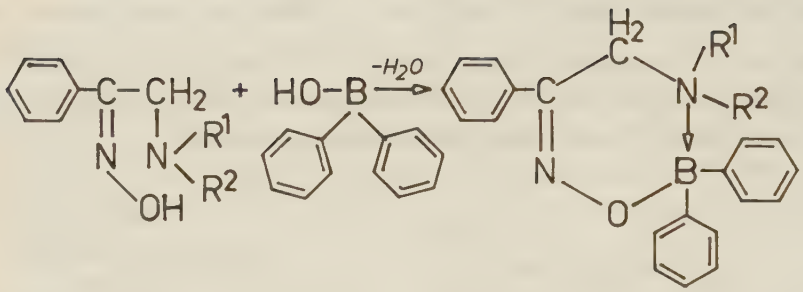


Im Gegensatz zur Hydrolyseempfindlichkeit gewöhnlicher Aryl-Borsäureester liegt hier eine stabile Verbindung vor, was auf die koordinative Bindung zwischen Bor- und Stickstoffatom zurückzuführen ist.

Es wurde nun geprüft, ob diese Art der Komplexbildung auch bei den vorliegenden Aminoximen möglich ist. In diesem Fall wäre eine Chelatisierung nur bei der syn-Verbindung zu erwarten. Die Experimente bestätigten diese Überlegungen.

---

48) H.J. ROTH und H. NOUR EL DIN, Arch. Pharmaz. 295, 679 (1962)
49) O.C. MUSGRAVE und T.O. PARK, Chem. and Ind. 1955, 1552
50) H. WEIDMANN und H.K. ZIMMERMANN, Liebigs Ann. Chem. 619, 28 (1958)



Tatsächlich gelang es, aus allen vier syn-Oxim-Derivaten des Piperidins, Morpholins, Pyrrolidins und Dimethylamins stabile Kristallisate zu erhalten, die auf Grund ihrer Daten (Elementaranalyse, MS- und NMR-Spektrum) als Diphenylbor-komplexverbindungen [(ω-Amino-acetophenon-oximato)-diphenylbor-Verbindungen] 20 identifiziert werden konnten.

Überraschenderweise ergaben die anti-Oxime ebenfalls kristalline Verbindungen, die aber ihrer elementaren Zusammensetzung und ihres spektroskopischen Verhaltens wegen leicht zu unterscheiden sind. Die genaue Struktur der anti-Oxim-Borderivate konnte nicht aufgeklärt werden, sicher ist aber, daß eine Reaktion mit dem Lösungsmittel in verschiedenen, nicht stöchiometrischen Verhältnissen stattgefunden haben muß. Dies geht aus den Massenspektren hervor, die Fragmente weit über dem berechneten Molekulargewicht zeigen, was also Kristallösungsmittel ausschließt. Im NMR-Spektrum sind ebenfalls die Protonen aus der Umsetzung mit dem Lösungsmittel sowie ein freies Hydroxyl nachzuweisen.

Am Beispiel der Piperidinderivate soll dies demonstriert werden.

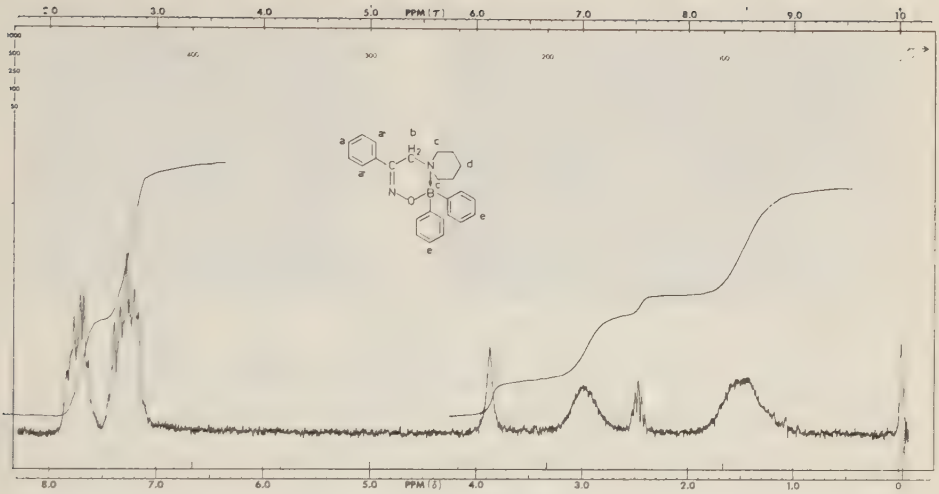


Abb. 4: NMR-Spektrum von (syn-ω-Piperidino-acetophenon-oximato)-diphenyl-bor-Komplex, gemessen in $(CD_3)_2SO$.

Bei τ 2,3 und τ 2,7 liegen die Schwerpunkte zweier Multipletts, die den Aromaten-Protonen zuzuordnen sind. Durch die starke Anisotropie der C=N-Bindung sind die ortho-Protonen (a') des Phenylringes (a) an der C=N-Gruppe den übrigen aromatischen Protonen nicht äquivalent und erfahren eine Tieffeldverschiebung, was durch Vergleich mit dem Spektrum des syn-ω-Piperidino-acetophenon-oxims bestätigt wird. Die beiden Multipletts werden von den Signalen der zehn Protonen der beiden Aromaten (e) am Boratom überlagert.

Das Signal der CH_2-Gruppe (b) erscheint bei τ 6,13 als Singulett, die Banden der Methylenprotonen des Piperidins bei τ 7,05 (c) und τ 8,5 (d). Durch Ausschütteln mit D_2O kann der Nachweis geführt werden, daß keine freie Hydroxylgruppe mehr vorhanden ist.

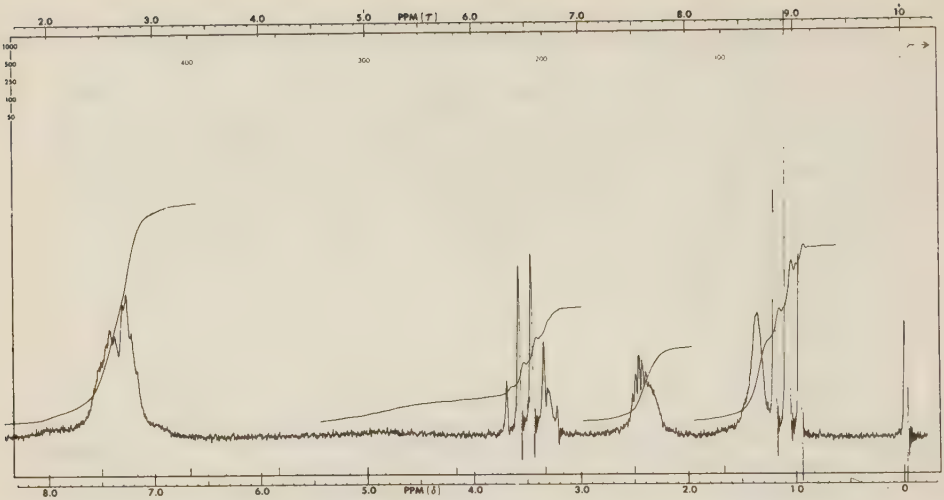


Abb. 5: NMR-Spektrum von (anti-ω-Piperidino-acetophenon-oximato)-diphenyl-bor-Produkt, gemessen in $(CD_3)_2SO$.

Das Spektrum zeigt, trotz scharfen Trocknens der Substanz i. Vak. Peaks für eine Aethylgruppierung bei τ 6,5 (Quadruplett) und τ 8,92 (Triplett). Das Signal bei τ 5,0 - 5,2 ist dem Proton einer Hydroxylgruppe zuzuordnen. Die 15 Phenylprotonen ergeben ein Multiplett mit dem Schwerpunkt bei τ 2,65. Unter dem Quadruplett bei τ 6,5 liegt das Signal einer Methylengruppe und bei τ 7,6 (zusammen mit der Bande des Dimethylsulfoxids) und τ 8,65 die Signale der Piperidin-Protonen.

IR-spektroskopisch konnten die von WEIDMANN und ZIMMERMANN[50] sowie ROTH und NOUR EL DIN[48] geforderten Absorptionsbanden der N → B-Koordinationsbindung für die syn-Oxim-Komplexe nicht mit Sicherheit zugeordnet werden, da der Vergleich der Spektren mit denen der anti-Oxim-Produkte keine charakteristischen Schlüsselbanden in dem geforderten Bereich erkennen läßt.

Als Beispiel dienen die IR-Spektren des syn-ω-Piperidino-acetophenon-oxim-diphenylborinsäure-komplexes und des anti-Produktes.

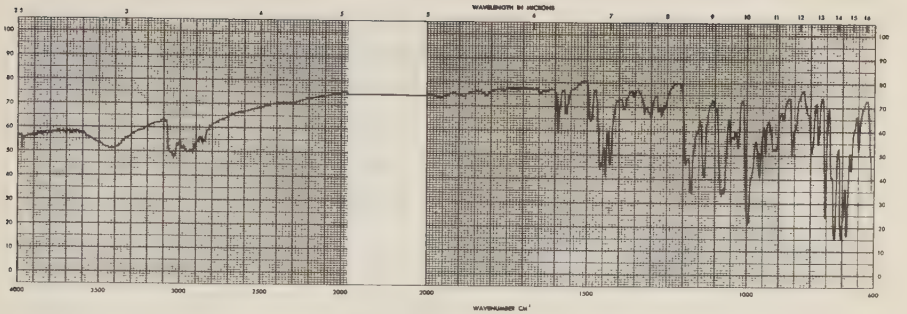


Abb. 6: IR-Spektrum von (syn-ω-Piperidino-acetophenon-oximato)-diphenyl-bor-Komplex in KBr.

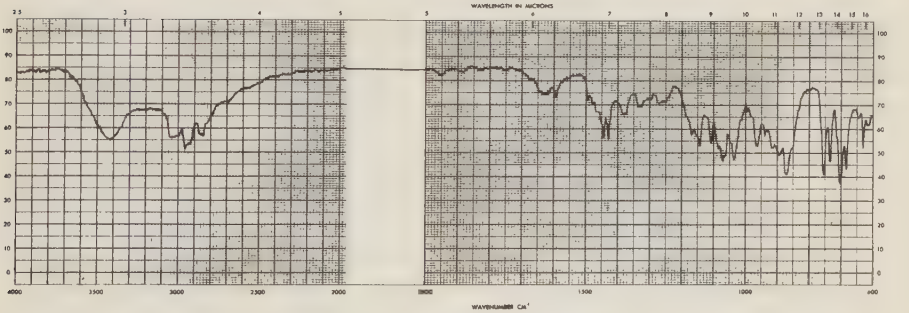
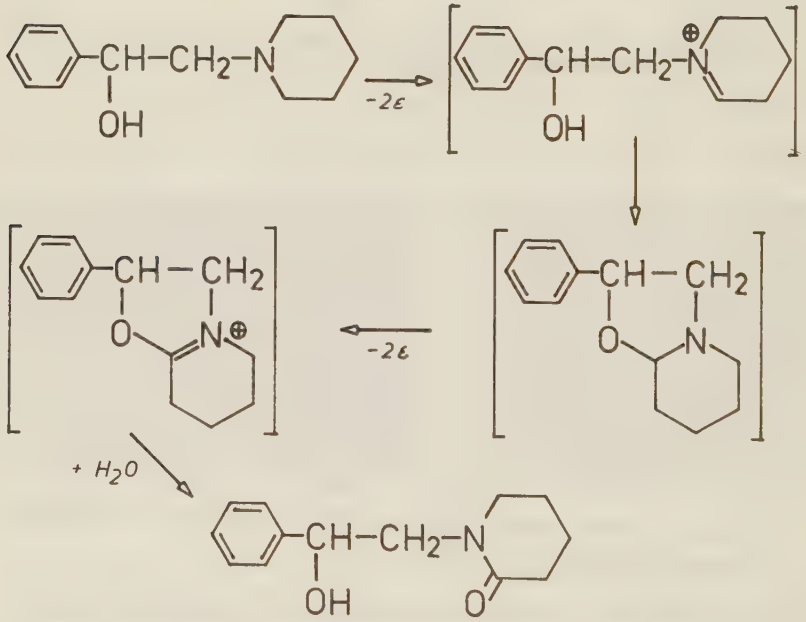


Abb. 7: IR-Spektrum von (anti-ω-Piperidino-acetophenon-oximato)-diphenyl-bor-Produkt in KBr.

In Übereinstimmung mit der Chelatbildung bei syn-α-Amino-ketoximen geben die entsprechenden β-Amino-ketoxime keine stabilen Komplexe mehr. Es bildet sich zwar ein Kristallisat, das aber beim Umkristallisieren zur Ausgangssubstanz zersetzt wird.

D. QUECKSILBER(II)-ÄDTA-DEHYDRIERUNG DER DIAMINE

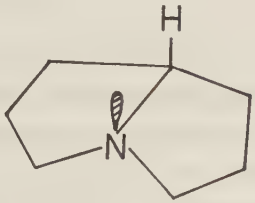
Bei der Dehydrierung von tertiären Aminen, die in geeigneter Entfernung und sterischer Anordnung eine nucleophile Funktion tragen, wurde ein Nachbargruppeneffekt in der Weise beobachtet, daß es im Endresultat zu einer doppelten Dehydrierung kommt[51]. Am Beispiel der Dehydrierung von 1-Phenyl-2-piperidino-aethanol-(1) soll der postulierte Mechanismus aufgezeigt werden:



Bei dem entsprechenden Hexamethyleniminderivat wird mit Hg(II)-ÄDTA in etwa gleicher Ausbeute ein Caprolactam erhalten[52]. Überraschenderweise versagte die Reaktion beim Pyrrolidinderivat[52]. Dies wird von BOHLMANN[53]

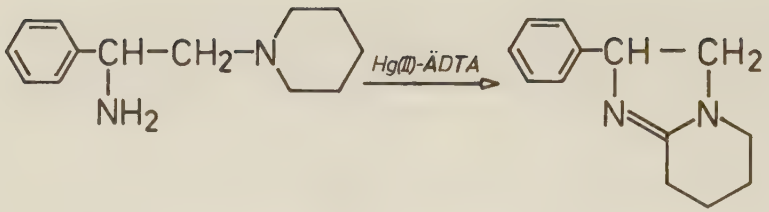
51) H. MÖHRLE, Arch. Pharmaz. 299, 122 (1966)
52) H. MÖHRLE, Arch. Pharmaz. 298, 664 (1965)
53) F. BOHLMANN und C. ARNDT, Chem. Ber. 91, 2172 (1958)

dadurch erklärt, daß hier nur die cis-Form des cyclischen Intermediärprodukts, also das Pyrrolizidin existent ist, das infolge koplanarer cis-Stellung von Elektronenpaar und angulärem Wasserstoff keine stereoelektronische Dehydrierung, die eine transplanare Anordnung erfordert, zuläßt.



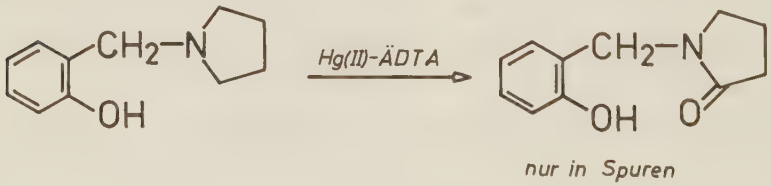
Dies scheint einleuchtend, denn bei den bekannten cis- und trans-Bicyclo-[3.3.0]-octanen zeigt das trans-Isomer eine um 6 kcal höhere Verbrennungswärme[54]. Da beim Pyrrolizidin die trans-Form durch Umklappen des Stickstoffs in die cis-Form übergehen kann, ist das ausschließliche Auftreten der energetisch günstigeren cis-verknüpften Form verständlich.
Bei der Hg(II)-ÄDTA-Dehydrierung von N-aminoalkylierten Piperidinen stellten MÖHRLE und MAYER[55] bei primärer Amin-Nachbargruppe ebenfalls eine doppelte Dehydrierung fest, wobei aber der Ring, der im Zwischenprodukt gebildet wird, auch in den Endprodukten, den Amidinen, erhalten blieb.

54) J.W. BARRETT und R.P. LINSTEAD, J. chem. Soc. (London) 1936, 611
55) H. MÖHRLE und S. MAYER, Tetrahedron Letters (London) 1967, 5173



Zunächst wurde angenommen, daß dabei völlig analoge Verhältnisse zu den Aminoalkoholen vorliegen, weshalb die Pyrrolidinderivate nicht in die Untersuchungen einbezogen wurden.

Diese Voraussetzung erschien jedoch zweifelhaft, nachdem MÖHRLE und GUNDLACH bei o-(Pyrrolidino-methyl)-phenolen[56] zwar erwartungsgemäß nur Spuren des Lactams erhielten, beim o-(Pyrrolidino-methyl)-anilin[5] dagegen das entsprechende Amidin in ca. 60proz. Ausbeute.



nur in Spuren

Ausbeute ca. 60%

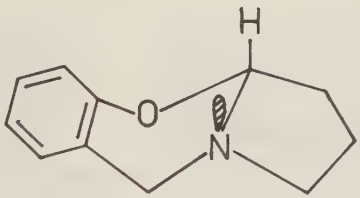
56) H. MÖHRLE und P. GUNDLACH, Tetrahedron Letters (London) 1968, 5893

Hierfür waren zunächst nur zwei Erklärungen denkbar:

1.) Die Verminderung der Ausbeute ist auf die vergleichsweise höhere Acidität der Phenolgruppe gegenüber der alkoholischen Funktion zurückzuführen.

Daß dies zumindest mit eine Rolle spielt, zeigt sich in der niedereren Ausbeute bei den Hexamethylenimin- und Piperidin-Derivaten von Phenolen gegenüber denen von Alkoholen.

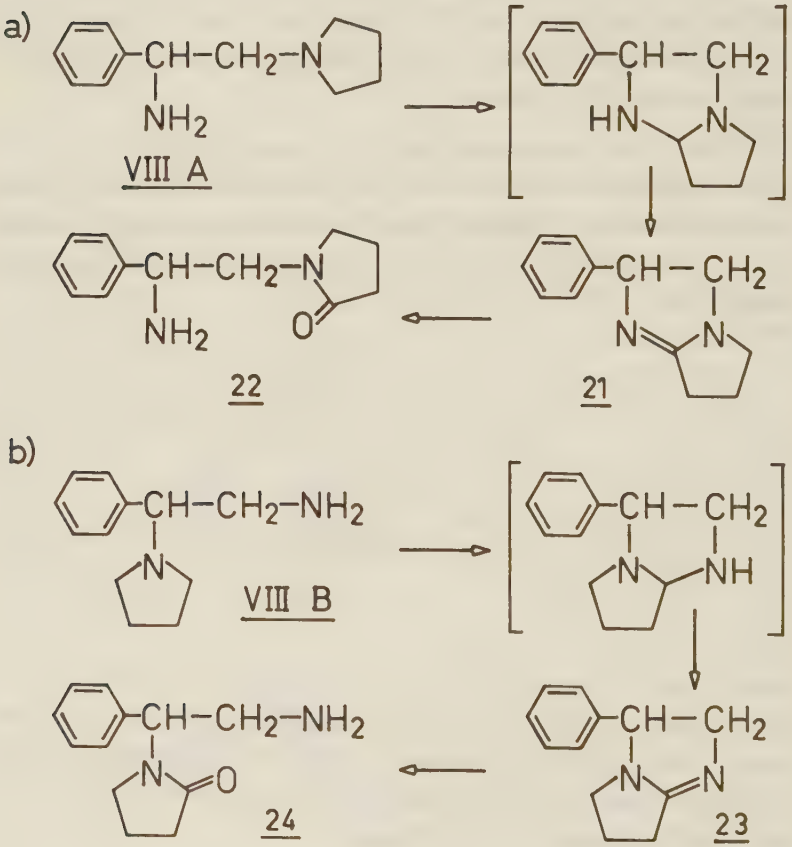
2.) Es besteht die Möglichkeit, daß beim Phenolderivat durch die aromatische Doppelbindung die Cyclisierung zu einem Bicyclus führt, der keiner weiteren stereoelektronischen Dehydrierung mehr zugänglich ist, weil unter Vermeidung von 1,3-Wechselwirkungen nur die cis-verknüpfte Form existent ist.



Es ist daraus zu folgern, daß im Fall des Anilinderivats die Amin- und die Hydroxyfunktion bei der Cyclisierung nicht gleichwertig sind. Zunächst muß aber offenbleiben, ob es sich dabei um eine andersartige Bindungsordnung handelt oder aber andere Konformationen begünstigt werden, weil die Stickstoffatome durchzuschwingen vermögen.

Zur Klärung dieser Frage wurden die isomeren Phenyl-amino-aethyl-pyrrolidine zur Quecksilber(II)-ÄDTA-Dehydrierung eingesetzt.

I. Quecksilber(II)-ÄDTA-Dehydrierung der isomeren Phenyl-amino-aethyl-pyrrolidine



Die Diamine VIII A und VIII B wurden mit 8 Oxyd.-Äquiv. Quecksilber(II)-ÄDTA (äquimolare Mengen Quecksilber(II)-acetat und Dinatriumaethylendiamintetraacetat) in 1proz. Essigsäure 1 Std. im siedenden Wasserbad gehalten. Nach der Aufarbeitung waren in beiden Dehydrierungsansätzen

dünnschichtchromatographisch neben Spuren des Ausgangsamins jeweils zwei Hauptsubstanzen nachzuweisen, die säulenchromatographisch und durch Destillation vorgereinigt und angereichert, dadurch aber nicht rein isoliert werden konnten.

a) Aus den Dehydrierungsprodukten von VIII A konnte ein Perchlorat kristallisiert werden, das mit auf anderem Wege gewonnenem[57] 1-[(2'-Phenyl-2'-amino)-aethyl]-pyrrolidon-(2)-perchlorat (22) identisch war. In der Mutterlauge des Lactam-perchlorats konnte dc noch das Amidin 3-Phenyl-1·4-diaza-bicyclo-[3·3·0]-4-octen (21) durch authentische Vergleichssubstanz[57] nachgewiesen werden, das dem zweiten Substanzfleck im Dehydrierungsgemisch entsprach.

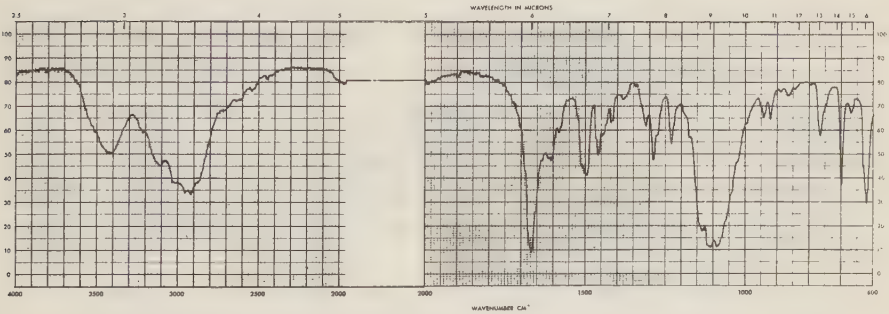


Abb. 8: IR-Spektrum des Perchlorats von 1-[2'-Phenyl-2'-amino)-aethyl]-pyrrolidon-(2) (22) in KBr.

b) Aus dem Gemisch der Dehydrierungsprodukte von VIII B konnte ein Perchlorat isoliert werden, das anhand seiner physikalischen Daten als 2-Phenyl-1·4-diaza-bicyclo-[3·3·0]-4-octen-perchlorat (23) identifiziert wurde. Die aus dem Perchlorat freigesetzte Base zeigte im NMR-Spektrum bei der Integration 14 Protonen und sicherte somit die Amidinstruktur 23. In Übereinstimmung damit konnte durch Ausschütteln mit D_2O kein

57) H. MÖHRLE und R. ENGELSING, unveröffentlicht

Protonensignal gelöscht und damit die Anwesenheit einer prim. - oder sek. Aminogruppe ausgeschlossen werden. Das IR-Spektrum der Amidin-Base mit der erwarteten cyclischen C=N-Bande bei 1638 cm^{-1} ist in Abbildung 9 wiedergegeben.

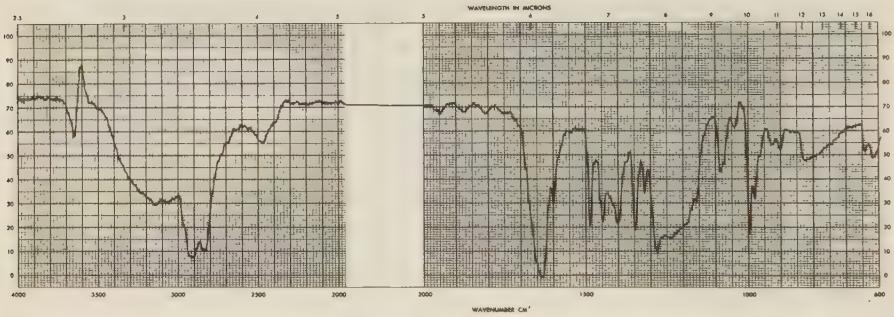


Abb. 9: IR-Spektrum von 2-Phenyl-1·4-diaza-bicyclo-[3·3·0]-4-octen (23) in $CHCl_3$.

Es gelang nicht, die in der Mutterlauge des Perchlorats verbliebene zweite Substanz zu isolieren; sie kann aber aufgrund ihres chromatographischen Verhaltens dem Lactam 24 des β-Phenyl-β-pyrrolidino-aethylamins zugeordnet werden.

Die Dehydrierung ergab also in beiden Fällen ein Amidin in ungefähr 25proz. Ausbeute, wobei je nach der Hydrolysestabilität während der Reaktion und der Aufarbeitung ein Teil ins Lactam überführt wurde.

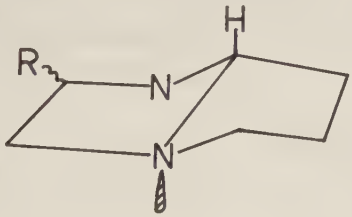
Mechanismus der Dehydrierung:

Bei den Anilinderivaten kann man eventuell eine Dehydrierung am sekundären Aminstickstoff des aminalartigen Zwischenprodukts noch diskutieren, da die Dehydrierung von sekundären Aminen unter vergleichbaren Bedingungen in einem Ausnahmefall bei Tetrahydroisochinolinen beschrieben worden ist[58]. Dies erscheint jedoch bei den Benzylaminderivaten ausgeschlossen,

58) J. KNABE und H. ROLOFF, Arch. Pharmaz. 298, 561 (1965)

zumal dann eine Einführung der Doppelbindung in Richtung zum Phenylring zu erwarten wäre.

Setzt man die Gültigkeit des stereoelektronischen Prinzips voraus, dann ist anzunehmen, daß zumindest teilweise das Aminal in einer trans-verknüpften Azapyrrolizidin-Form vorliegt.



Dies ist nicht unwahrscheinlich, nachdem OWEN und PETO[59] festgestellt haben, daß die Darstellung von Heteroanalogen des trans-Bicyclo-[3·3·0]-octans sehr viel leichter erfolgt als beim Carbocyclus selbst. In unserem Fall muß außerdem die trans-Konstellation lediglich im N-merkurierten Produkt vorliegen, wobei neben dem Wegfall einer 1,3-Wechselwirkung noch Dipol-Dipol-Kräfte die trans-Verbindung ermöglichen bzw. begünstigen.

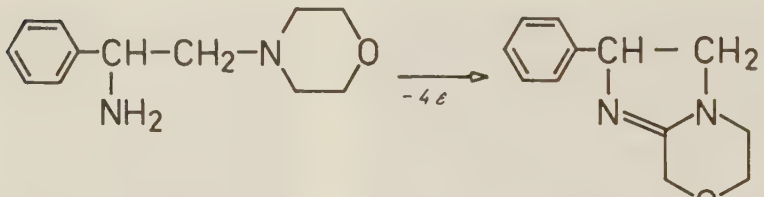
II. Quecksilber(II)-ÄDTA-Dehydrierung der isomeren Phenyl-amino-aethyl-morpholine und des β-Phenyl-β-piperidino-aethyl-amins

Zur Feststellung der Anwendungsbreite der Amidin-Synthese wurden die übrigen dargestellten, cyclischen primär/tertiären Diamine der Quecksilber(II)-ÄDTA-Dehydrierung unterworfen.

---

59) L.N. OWEN und A.G. PETO, J. chem. Soc. (London) 1955, 2383

a) Bei den 1-Phenyl-1-amino-aethyl-tert.-aminen-(2) interessierte insbesondere das Verhalten des Morpholinderivates VII A, da die entsprechende Hydroxyverbindung unter Hydraminspaltung weitgehend polymerisierte und nur Spuren eines Lactams geliefert hatte[52].



VII A 25

Die Amidinbildung verlief aber hier recht glatt. Es konnte nach üblicher Dehydrierung und Aufarbeitung durch säulenchromatographische Reinigung an neutralem Aluminiumoxid in ca. 50proz. Ausbeute ein Kristallisat vom Schmp. 50 - 52° erhalten werden, das sich als 3-Phenyl-7-oxa-1·4-diaza-bicyclo-[4·3·0]-4-nonen (25) erwies und dessen Struktur durch Vergleich mit authentischer Substanz[57] gesichert wurde.

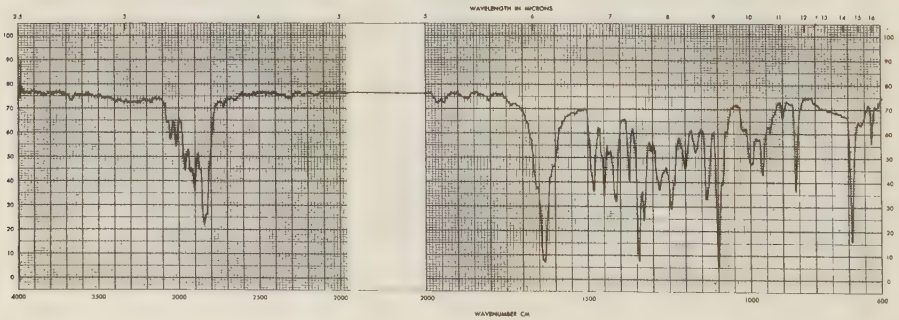
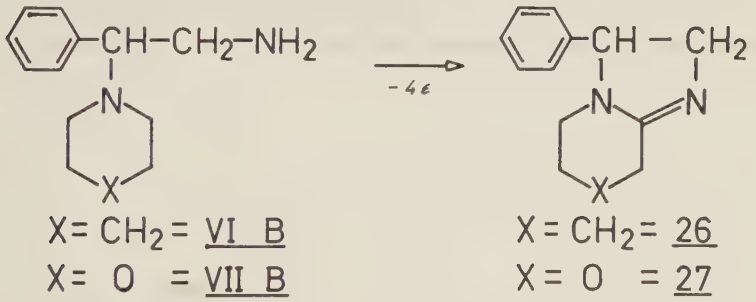


Abb. 10: IR-Spektrum von 3-Phenyl-7-oxa-1·4-diaza-bicyclo-[4·3·0]-4-nonen (25) in CCl_4.

b) Bei den 1-Phenyl-1-tert.-amino-aethyl-aminen-(2) waren bisher keine Dehydrierungsversuche unternommen worden. Sie lieferten aber analog den isomeren Diaminen ebenfalls die entsprechenden Amidine, wobei das Piperidin-Derivat VI B in 60 - 70proz. Ausbeute ohne nennenswerte Nebenproduktbildung zum 2-Phenyl-1·4-diaza-bicyclo-[4·3·0]-4-nonen (26) dehydriert wurde. Das Morpholin-Analoge VII B polymerisierte weitgehend während der Reaktion und ergab erst nach säulenchromatographischer Trennung und anschließender Destillation in 30proz. Ausbeute reines 2-Phenyl-7-oxa-1·4-diaza-bicyclo-[4·3·0]-4-nonen (27) als Reaktionsprodukt.

Die bicyclischen Amidine wurden als Salze kristallin erhalten und durch ihre physikalischen Daten charakterisiert.



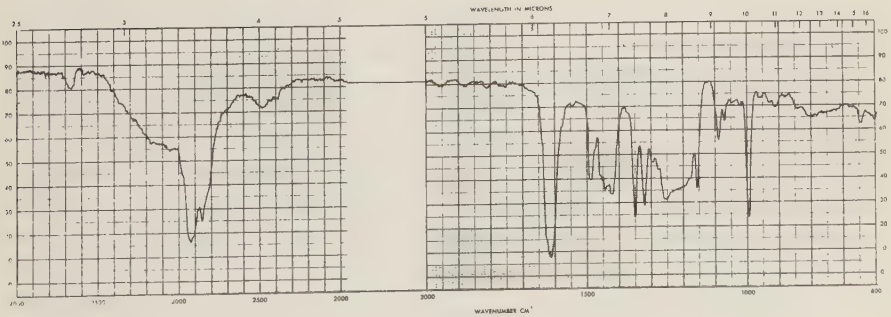


Abb. 11: IR-Spektrum von 2-Phenyl-1·4-diaza-bicyclo-[4·3·0]-4-nonen (26) in $CHCl_3$.

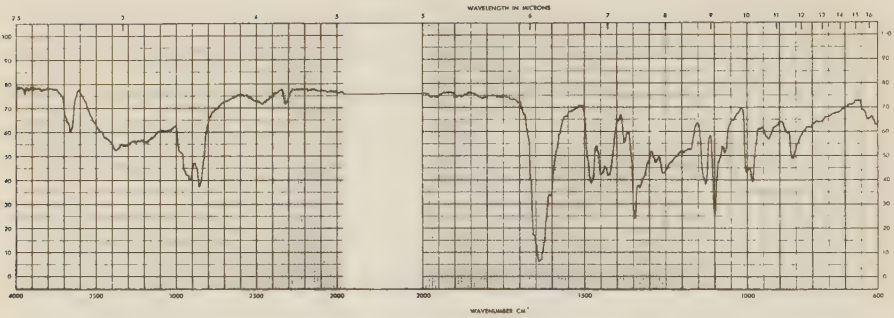
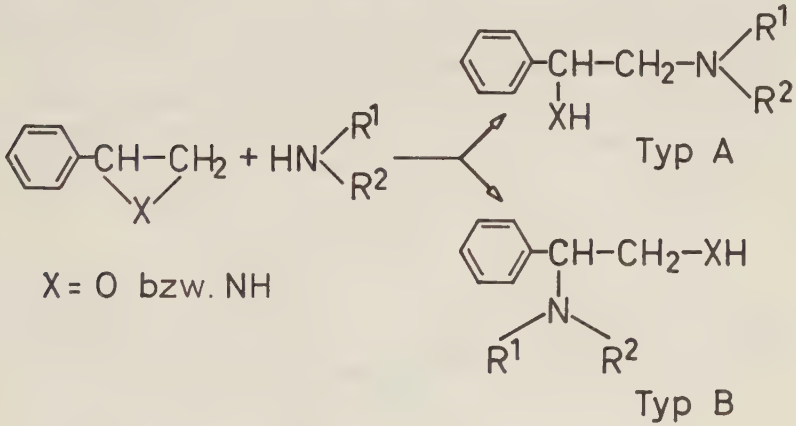


Abb. 12: IR-Spektrum von 2-Phenyl-7-oxa-1·4-diaza-bicyclo-[4·3·0]-4-nonen (27) in $CHCl_3$.

Insgesamt kann also gesagt werden, daß bei einer primären Aminofunktion als Nachbargruppe die doppelte Dehydrierung leichter stattfindet und die Reaktion eine breitere Anwendung aufweist als bei der Hydroxyfunktion.

ZUSAMMENFASSUNG

1) Die Aminolyse von Styroloxid mit verschiedenen offenkettigen aliphatischen und cycloaliphatischen sekundären Aminen wurde unter Standardbedingungen untersucht.

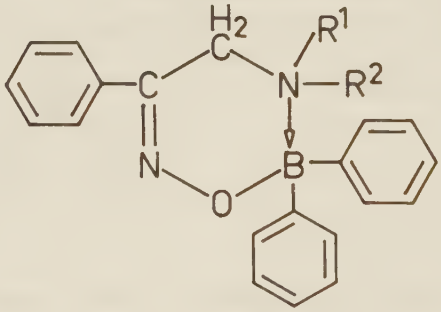


Dabei ergab sich, daß, entgegen früheren Literaturangaben, in jedem Fall beide isomere Aminoalkohole entstehen. Dies wurde gesichert durch die unabhängige Synthese beider Reihen von Aminoalkoholen. Die Entwicklung dünnschicht- und gaschromatographischer Verfahren erlaubte neben der qualitativen Ermittlung der Isomere im Gemisch auch ihre quantitative Bestimmung. Daraus folgt, daß gegenüber früheren Ansichten der Reaktionsverlauf im neutralen Medium nur durch mehrere parallel ablaufende Mechanismen beschrieben werden kann.

2) Die Aminolyse von Phenylaziridin war nur unter Säurekatalyse möglich. Unter Zusatz von Bortrifluoridaetherat wurden auch hier jeweils beide Diamine erhalten. Durch eindeutige Synthese der beiden Reihen von Diaminen

und Ausarbeitung von dünnschicht- und gaschromatographischen Trennmethoden läßt sich aus den quantitativen Beziehungen der Diamine vom Typ A und B zueinander schließen, daß offensichtlich eine S_N2-Reaktion vorliegt, wobei das Mengenverhältnis durch die räumliche Größe des Amins und den Konjugationseinfluß des Aromaten reguliert wird.

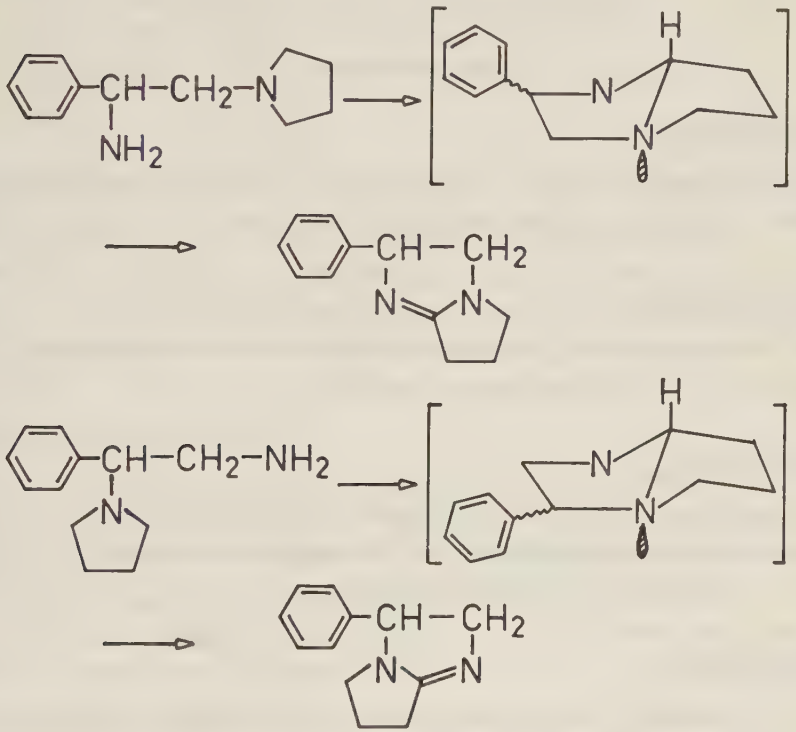
3) Die bei der Diaminsynthese in einer Zwischenstufe auftretenden Aminoxime wurden untersucht. Es entstanden in jedem Fall die syn- und anti-Oxime, die durch fraktionierte Kristallisation und Säulenchromatographie präparativ getrennt werden konnten. Eine Unterscheidung und Zuordnung war durch die Umsetzung mit Diphenylborinsäure möglich. Die syn-α-Aminoketoxime lieferten Borkomplexe, die durch Elementaranalysen, NMR- und Massenspektren gesichert sind und folgende Struktur aufweisen:



Die entsprechenden anti-Oxime ergaben zwar mit Diphenylborinsäure auch kristalline Verbindungen, welche aber keine definierten Strukturen aufwiesen und mit dem Lösungsmittel Aethanol reagiert hatten. Sie zeigten im Massenspektrum meist weit über den erwarteten Molekularpeak hinaus Fragmente und im NMR-Spektrum das Vorliegen einer freien Hydroxylfunktion.

Erwartungsgemäß waren bei syn-β-Aminoketoximen keine Komplexe mehr zu isolieren, da ein Siebenring-Chelat im allgemeinen nicht stabil ist.

4) Die Dehydrierung der primär/cyclisch tertiären Diamine mit Quecksilber(II)-ÄDTA lieferte die entsprechenden Diamine. Dies überraschte zunächst bei den Pyrrolidinderivaten, da bei den analogen Hydroxyverbindungen keine doppelte Dehydrierung eintrat.



Aufgrund der Modellversuche muß aber angenommen werden, daß das N-mercurierte aminalartige Produkt zumindest teilweise in einer trans-Aza-Pyrrolizidinform vorliegt, was auf die leichte Inversion der Stickstoffatome zurückzuführen ist. Dadurch ist der Mechanismus einer doppelten, stereoelektronischen Dehydrierung bei N-(β-Aminoalkyl)-substituierten Pyrrolidinen möglich und führt zu einer allgemeinen Synthese dieser Amidine.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Vorbemerkungen

Schmelzpunkte:

Die Schmelzpunkte wurden, soweit nicht anders vermerkt, mit dem Kofler-Schmp.-Mikroskop ermittelt und unkorrigiert angegeben.

Brechungsindices:

Die Brechungsindices n_D^{20} wurden mit einem Zeiß-Abbe-Refraktometer gemessen. Die vierte Dezimale ist geschätzt.

IR-Spektren:

Die Aufnahmen der IR-Spektren erfolgten im Beckmann-Infrarot-Spektrophotometer Modell IR-8. Als Abkürzungen werden benutzt: Val. = Valenz-, Def. = Deformationsschwingung.

NMR-Spektren:

Die Messungen wurden mit einem Varian A 60 A-Gerät bei 60 MHz durchgeführt. Als innerer Standard diente TMS.

Gaschromatographie:

Die gaschromatographischen Untersuchungen wurden mit einem Gerät der Firma Hewlett-Packard, Modell 5754, mit gepackten Säulen und Flammenionisationsdetektor durchgeführt. Als Trägergas diente Stickstoff. Es wurden folgende Säulen verwendet:

1) Kupferrohr-Säule, Länge 3 m, Durchmesser 1/4 inch; Chromosorb-W (AW) 30/60, mit 5% KOH und 10% Polyaethylenglycol 20000 belegt.
2) Stahlrohr-Säule, Länge 6 ft., Durchmesser 1/8 inch; Diatoport-S 80/100, mit 5% KOH und 4% Polyaethylenglycol 1540 belegt*).
3) Stahlrohr-Säule, Länge 6 ft., Durchmesser 1/8 inch; Chromosorb-W (AW-DMCS) 70/80, mit 10% Silicongummi (UC-W98) belegt.

Elementaranalysen:

Die Elementaranalysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium Ilse Beetz, Kronach/Ofr. und im Pharmazeutischen Institut, Tübingen mit der Mikroschnellverbrennungsapparatur "Mikro R", Heraeus und dem Nitrogen-Analyzer der Firma Coleman durchgeführt.

Dünnschichtchromatographie:

Die Dünnschichtchromatographie wurde mit der Grundausrüstung der Firma Desaga, Heidelberg, und Platten von der Größe 20 x 20 cm ausgeführt. Die Laufstrecke betrug 10 cm. Als Sorptionsmittel fand Kieselgel HF_{254} (Merck) Verwendung, das in einer Schichtdicke von 0,3 - 0,4 mm aufgetragen und 1 Std. bei 110° aktiviert wurde. Als Fließmittel I - VIII dienten folgende Gemische:

I	96proz. Aethanol : Wasser : konz. Ammoniak	40+60+2
II	Benzol : Aceton : konz. Ammoniak	70+30+2
III	99proz. Aethanol : Chloroform : konz. Ammoniak	80+20+2
IV	Aceton : Petrolaether (50 - 70°)	30+70
V[26)]	Benzol : Aceton : Essigester : konz. Ammoniak	50+20+10+0,15
VI	Chloroform : 96proz. Aethanol : konz. Ammoniak	40+60+2
VII	Chloroform : Aceton : konz. Ammoniak	50+50+2
VIII	99proz. Aethanol : Benzol : konz. Ammoniak	60+40+2

*) Herrn Dr. M. Riedmann von der Firma Hewlett-Packard, Böblingen, danke ich für die Überlassung dieser Säule.

Die angegebenen Verhältnisse sind als Volumenverhältnisse zu verstehen.

Zur Sichtbarmachung der Substanzen diente UV-Licht; daneben wurde Dragendorff's Reagens*) verwendet. Nach dem Gegensprühen mit 50proz. aethanolischer Schwefelsäure traten hierbei die Substanzen mit Aminogruppen als orangefarbene Flecke auf grauem Hintergrund hervor.

Massenspektren:

Die Aufnahme der Massenspektren erfolgte in einem Massenspektrometer der Firma AEI, Typ MS 9.

*) H. THIES und F.W. REUTHER, Naturwissenschaften 41, 230 (1954)

A I Darstellung der 1-Phenyl-2-tert.-amino-aethanole-(1)
(= Typ A = "normale Aminoalkohole")

1. Darstellung der Phenacylamine

Allgemeine Vorschrift:
In einem 2-Liter-Kolben wurde analog[6] einer Lösung von 0,5 Mol ω-Chloracetophenon in 500 ml trockenem Aether die Lösung von 1,0 Mol sek. Amin in 400 ml Aether langsam zugegeben und der Kolben mit Rückflußkühler und Calciumchloridrohr verschlossen. Die Umsetzung von Piperidin, Morpholin und Pyrrolidin begann unmittelbar nach dem Zusammengeben beider Lösungen, wobei der Aether vorübergehend zum Sieden kam, und das Aminhydrochlorid ausschied. Dimethylamin, welches in einer benzolischen Lösung zugegeben wurde, und Diaethylamin reagierten langsamer, und die Abscheidung des Hydrochlorids begann erst nach einigen Stunden. Nach viertägigem Stehen bei Zimmertemp. wurde vom Aminsalz abfiltriert, die aetherische Lösung wiederholt mit Wasser gewaschen, mit eisgekühlter 2n H_2SO_4 erschöpfend ausgeschüttelt und die vereinigten sauren Extrakte mit Aether gewaschen. Anschließend wurde die saure, wäßrige Lösung unter starkem Kühlen mit 3n NaOH alkalisiert und mit Aether quantitativ extrahiert. Die aetherische Lösung wurde über Natriumsulfat getrocknet und nach dem Einengen i. Vak. fraktioniert destilliert.

a) ω-Piperidino-acetophenon
Sdp.$_{1-2}$ 126 - 127°, farbloses Öl, das sich rasch gelb verfärbt, ident. mit[6]; Ausbeute: 80% d. Th.

Hydrochlorid: Farblose Kristalle, Schmp. 219 - 220°, ident. mit[6].
IR-Spektrum (KBr): 1706 cm^{-1} (C=O-Val.).

b) ω-Morpholino-acetophenon
Sdp.$_{1-2}$ 134°, schwach gelbliches Öl, das in der Vorlage kristallin erstarrt, ident. mit[6], Ausbeute: 76% d. Th.

Hydrochlorid: Farblose Kristalle vom Schmp. 222 - 224° (Aethanol), ident. mit[6].

IR-Spektrum (KBr): 1698 cm^{-1} (C=O-Val.); 1122 cm^{-1} (Aether).

c) ω-Pyrrolidino-acetophenon

$Sdp._{1-2}$ 115 - 118°, gelbes Öl, Ausbeute: 52% d. Th.

Perchlorat: Farblose Nadeln, Schmp. 184 - 185° (Aethanol/Aether).

IR-Spektrum (KBr): 1694 cm^{-1} (C=O-Val.).

$C_{12}H_{15}NO \cdot HClO_4$ (289,7) Ber.: C 49,05 H 5,56 N 4,83

Gef.: C 49,32 H 5,52 N 4,72

d) ω-Diaethylamino-acetophenon

$Sdp._{1-2}$ 105 - 106°, Lit.[6] $109°/_{2-3mm}$, Lit.[12] $148 - 152°/_{30mm}$, farbloses, leicht gelb werdendes Öl, Ausbeute: 69% d. Th.

Hydrogenoxalat: Farblose Kristalle vom Schmp. 140 - 141° (Aethanol), ident. mit[6].

IR-Spektrum (KBr): 1692 cm^{-1} (breit, C=O-Val.).

e) ω-Dimethylamino-acetophenon

In 400 g. getrocknetes Benzol wurden 1 Mol Dimethylamin eingeleitet und diese Lösung zu der aetherischen Lösung von 0,5 Mol ω-Chloracetophenon gegeben.

$Sdp._{1-2}$ 70 - 72°, Lit.[60] $Sdp._{14}$ 122 - 123°; farbloses bis leicht gelbliches Öl, Ausbeute: 79% d. Th.

Hydrochlorid: Farblose Kristalle vom Schmp. 174 - 175° (Aethanol-Aether), entspr. Lit.[60].

IR-Spektrum (KBr): 1695 cm^{-1} (C=O-Val.).

---

60) E. EIDEBENZ, Arch. Pharmaz. 280, 60 (1942)

2. Reduktion der Phenacylamine

Die wäßrige Lösung von 0,1 Mol des Phenacylamin-Salzes wurde zu einer eisgekühlten Lösung von 0,2 Mol Natriumboranat (8facher Überschuß) in 500 ml Wasser tropfenweise unter Rühren zugegeben. Nach 6 Std. wurde mit 2 n HCl bis zur sauren Reaktion versetzt und 1 Std. bei 70° gehalten. Nach dem Abkühlen wurde vorsichtig mit 10proz. Natronlauge alkalisiert und erst mit Aether, dann mit Chloroform erschöpfend extrahiert. Die vereinigten organischen Lösungen wurden zweimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt. Die Aminoalkohole wurden i. Vak. fraktioniert destilliert.

a) 1-Phenyl-2-piperidino-aethanol-(1) (I A)
$Sdp._2$ 110 - 112°, farbloses bis schwach gelbliches Öl, das nach kurzer Zeit in der Vorlage kristallin erstarrt. Ausbeute: 70% d. Th. Schmp. 70 - 71° (Aethanol/Wasser), ident. mit[1] und[10].
IR-Spektrum ($CHCl_3$): 3350 cm^{-1} (breit, OH-Val.); 1328 cm^{-1}, 1115 cm^{-1} (OH-Def.), Schlüsselbande bei 895 cm^{-1}.

Hydrochlorid: Farblose Kristalle aus Aethanol/Aether vom Schmp. 198 - 199°, Lit.[1] 191 - 192°.

b) 1-Phenyl-2-morpholino-aethanol-(1) (II A)
$Sdp._2$ 135 - 137°, farbloses bis gelbliches Öl, das in der Vorlage kristallin erstarrt, Ausbeute: 87% d. Th.; farblose Kristalle aus Aethanol/Wasser, Schmp. 82 - 83°, ident. mit[1].
IR-Spektrum ($CHCl_3$): 3400 cm^{-1} (breit, OH-Val.); 1298 cm^{-1}, 1115 cm^{-1} (OH-Def.); 1115 cm^{-1} (Aether), Schlüsselbande bei 895 cm^{-1}.

Hydrochlorid: Farblose Nadeln vom Schmp. 191 - 192° (Aethanol/Aether), Lit.[1]: Schmp. 185 - 186°.

c) 1-Phenyl-2-pyrrolidino-aethanol-(1) (III A)
$Sdp._2$ 129 - 130, farbloses Öl, das nach kurzer Zeit in der Vorlage kristallin erstarrt. Ausbeute: 94% d. Th.; farblose Kristalle vom Schmp. 59 - 60°

(Aethanol/Wasser), ident. mit[1] und[11].
IR-Spektrum ($CHCl_3$): 3390 cm^{-1} (breit, OH-Val.); 1352 cm^{-1}, 1125 cm^{-1} (OH-Def.); Schlüsselbande bei 895 cm^{-1}.

Hydrochlorid: Farblose Nadeln aus Aethanol/Aether, Schmp. 164 - 165°, Lit.[1] 160 - 161°.

d) 1-Phenyl-2-diaethylamino-aethanol-(1) (IV A)
$Sdp._2$ 96 - 99°, farbloses Öl, das beim Stehen gelb wird, ident. mit[12], Ausbeute: 87% d. Th.
IR-Spektrum ($CHCl_3$): 3370 cm^{-1} (breit, OH-Val.); 1338 cm^{-1}, 1080 cm^{-1} (OH-Def.); Schlüsselbande bei 885 cm^{-1}.
Eine Kristallisation als Oxalat und Phosphat konnte nicht erreicht werden[1].

e) 1-Phenyl-2-dimethylamino-aethanol-(1) (V A)
$Sdp._2$ 78 - 80°, farbloses Öl, ident. mit[13], Ausbeute: 92% d. Th.
IR-Spektrum ($CHCl_3$): 3390 cm^{-1} (breit, OH-Val.); 1330 cm^{-1}, 1080 cm^{-1} (OH-Def.); Schlüsselbande bei 890 cm^{-1}.

Hydrochlorid: Farblose Kristalle vom Schmp. 147°, (Aethanol/Aether), identisch mit[1] und[14].

A II Darstellung der 2-Phenyl-2-tert.-amino-aethanole-(1)
(= Typ B = "anormale Aminoalkohole")

1. Darstellung von α-Brom-α-phenylessigsäureaethylester

a) Analog[7] wurden in einem 500-ml-Dreihalskolben mit Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter zu 0,5 Mol Phenylessigsäureaethylester 0,17 Mol Acetylchlorid und ein paar Kristalle Jod gegeben. Im Verlauf von 12 Std. wurden zu der auf 80 - 90° gehaltenen Lösung tropfenweise 0,67 Mol Brom unter Rühren zugegeben. Hiernach wurde noch 12 Std. erhitzt und das rohe Bromierungsprodukt langsam unter Rühren in 1 Mol abs. Aethanol eingetragen. Durch Einfließen der erkalteten Mischung in etwas Eiswasser wurde

der Ester ausgefällt, dann in Aether aufgenommen, die aetherische Lösung mit 10proz. Natriumhydrogensulfit-Lösung, dann mit Natriumcarbonatlösung und schließlich mit Wasser gewaschen. Nach Trocknung über Natriumsulfat wurde der Aether abgezogen und das zurückbleibende Öl fraktioniert. Die bei 134 - 138°/10 Torr übergehenden Anteile wurden gesammelt.
Ausbeute: 70% d. Th., n_D^{20}: 1,5370. Lit.[61] Sdp.$_{13}$ 150 - 152°; Lit.[8] n_D^{20}: 1,5368.

b) Nach[8] wurden 1 Mol Phenylessigsäure und 200 ml frisch destilliertes Thionylchlorid 2 Std. am Rückfluß gehalten. Die Phenylessigsäure löste sich unter schwarzbrauner Färbung in dem Thionylchlorid. Nach Abkühlen der Lösung wurden unter Rühren tropfenweise 1,05 Mol Brom während 3 Std. zugegeben, wobei das Gemisch am Sieden gehalten wurde. Über Nacht wurde stehengelassen, dann das überschüssige Thionylchlorid im Wasserstrahlvakuum abgezogen und die restliche Lösung unter Rühren zu 200 ml abs. Aethanol zugetropft. Bei Zimmertemp. wurde noch 3 Std. gerührt, dann das Reaktionsgemisch zur Abscheidung des Esters auf Eis gegossen, die organische Phase mit Aether aufgenommen, diese mit Natriumhydrogensulfit-Lösung, anschließend mit Natriumcarbonatlösung und danach mit Wasser gewaschen. Über Natriumsulfat wurde getrocknet, i. Vak. eingeengt und fraktioniert destilliert.
Sdp.$_{10}$ 134 - 138°, Ausbeute: 79% d. Th.
Durch IR-spektroskopische Messung wurde die Identität der beiden Ester nachgewiesen (in CCl_4: 1748 cm^{-1} Ester-C=O).

2. Darstellung der α-tert.-Amino-α-phenyl-essigsäureaethylester

Die Darstellung erfolgte nach[9], wobei einer Lösung von 0,2 Mol α-Brom-α-phenyl-essigsäureaethylester in 250 ml abs. Aether 0,6 Mol des sek. Amins zugetropft und das Gemisch unter Rühren 12 Std. am Rückfluß gehalten wurde. Vom ausgefallenen Aminhydrobromid wurde abfiltriert, die aetherische Lösung wiederholt mit Wasser gewaschen, mit eisgekühlter

61) R. ANSCHÜTZ, Liebigs Ann. Chem. 354, 127 (1907)

2n-Schwefelsäure erschöpfend extrahiert und die vereinigten sauren Extrakte mit Aether gewaschen. Anschließend wurde die wäßrige Lösung unter starkem Kühlen mit 10proz. Ammoniak alkalisiert und mit Aether quantitativ ausgeschüttelt. Die aetherischen Auszüge wurden über Natriumsulfat getrocknet und nach dem Einengen fraktioniert destilliert.

a) α-Piperidino-α-phenyl-essigsäureaethylester

$Sdp._3$ 131 - 132°, gelbes Öl, das sich beim Stehen rasch dunkel färbt,
Ausbeute: 95,4% d. Th.
IR-Spektrum (CS_2): 1745 cm^{-1} (Ester-C=O).

Hydrochlorid: Farblose Kristalle vom Schmp. 178 - 179° (Aethanol/Aether), ident. mit[9].

b) α-Morpholino-α-phenyl-essigsäureaethylester

$Sdp._5$ 155 - 160°, gelbes Öl, Ausbeute: 94,6% d. Th.
IR-Spektrum (CS_2): 1747 cm^{-1} (Ester-C=O); 1115 cm^{-1} (Aether).

Hydrochlorid: Farblose Nadeln vom Schmp. 179 - 181° (subl.; aus Aethanol/Aether).

$C_{14}H_{19}NO_3 \cdot HCl$ (285,8)	Ber.:	C 58,84	H 7,05 N 4,90
	Gef.:	C 58,78	H 6,95 N 5,11

c) α-Pyrrolidino-α-phenyl-essigsäureaethylester

Bei der Darstellung fiel kein kristallines Pyrrolidinhydrobromid aus, sondern eine hygroskopische, zähe, braune Substanz, von der abdekantiert wurde.
$Sdp._3$ 128 - 130°, gelb-braunes Öl, Ausbeute: 87,7% d. Th.
IR-Spektrum ($CHCl_3$): 1735 cm^{-1} (Ester-C=O).

Perchlorat: Farblose Kristalle vom Schmp. 159 - 161° (Aethanol).

$C_{14}H_{19}NO_2 \cdot HClO_4$ (333,8)	Ber.:	C 50,37	H 6,03 N 4,19
	Gef.:	C 50,56	H 6,01 N 4,29

d) α-Diaethylamino-α-phenyl-essigsäureaethylester

Sdp.$_2$ 106 - 109°, Lit.[8] 92°/0,8 Torr; hellgelbes Öl, Ausbeute: 83,8% d. Th.
IR-Spektrum (CS_2): 1738 cm^{-1} (Ester-C=O).

Perchlorat: Farblose Kristalle vom Schmp. 158 - 159° (Aethanol).

$C_{14}H_{21}NO_2 \cdot HClO_4$ (335,8) Ber.: C 50,07 H 6,60 N 4,17
Gef.: C 50,08 H 6,51 N 4,32

e) α-Dimethylamin-α-phenyl-essigsäureaethylester

Zur Darstellung wurde der aetherischen Lösung des Bromesters eine gesättigte benzolische Lösung von Dimethylamin zugegeben und wie üblich aufgearbeitet.
Sdp.$_2$ 95 - 98°, farbloses bis gelbliches Öl, Ausbeute: 86,8% d. Th.
IR-Spektrum (CS_2): 1736 cm^{-1} (Ester-C=O).

Hydrogenoxalat: Farblose, derbe Prismen, Schmp. 129 - 130° (Aethanol/Aether).

$C_{12}H_{17}NO_2 \cdot (COOH)_2$ (297,3) Ber.: C 56,56 H 6,44 N 4,71
Gef.: C 56,84 H 6,43 N 4,85

3. Reduktion der α-Phenyl-α-tert.-amino-essigsäureaethylester zu den 2-Phenyl-2-tert.-amino-aethanolen-(1)

Aus den Salzen der Amino-ester wurden die Basen freigemacht und davon je 0,1 Mol in 100 ml abs. Aether zu einer Suspension von 0,2 Mol Lithiumalanat in 200 ml abs. Aether in rascher Tropfenfolge unter Rühren zugegeben. Danach wurde noch 6 Std. zum Rückfluß erwärmt. Die Zersetzung erfolgte nach dem Abkühlen mit Eis. Das entstandene Aluminiumhydroxid wurde in verd. Salzsäure gelöst, anschließend mit Seignettesalz versetzt und unter Eiskühlung mit 15proz. Natronlauge alkalisiert. Die Aetherphase wurde abgenommen, die alkalische wäßrige Lösung mit Aether, dann mit Chloroform erschöpfend extrahiert. Die vereinigten organischen Lösungen wurden über Natriumsulfat getrocknet, i. Vak. eingeengt und fraktioniert destilliert.

a) 2-Phenyl-2-piperidino-aethanol-(1) (I B)

Sdp.$_2$ 115°, farbloses Öl, Ausbeute: 93,7% d. Th.

IR-Spektrum ($CHCl_3$): 3380 cm^{-1} (breit, OH-Val.); 1350 cm^{-1}, 1090 cm^{-1} (OH-Def.); Schlüsselbande bei 938 cm^{-1}.

Hydrochlorid: Farblose Kristalle vom Schmp. 151 - 153° (Aethanol/Aether), ident. mit[1].

b) 2-Phenyl-2-morpholino-aethanol-(1) (II B)

Sdp.$_2$ 120 - 122°, farbloses bis leicht gelbliches Öl, Ausbeute: 73,3% d. Th.

IR-Spektrum ($CHCl_3$): 3440 cm^{-1} (breit, OH-Val.); 1350 cm^{-1}, 1020 cm^{-1} (OH-Def.); 1115 cm^{-1} (Aether); Schlüsselbande bei 945 cm^{-1}.

Hydrochlorid: Farblose Kristalle, Schmp. 160 - 162°, (ab 135° Zers.; aus Aethanol/Aether).

$C_{12}H_{17}NO_2 \cdot HCl$ (243,7) Ber.: C 59,13 H 7,44 N 5,74
Gef.: C 59,37 H 7,72 N 5,88

c) 2-Phenyl-2-pyrrolidino-aethanol-(1) (III B)

Sdp.$_2$ 122 - 123°, hellgelbes Öl, Ausbeute: 92,0% d. Th.

IR-Spektrum ($CHCl_3$): 3380 cm^{-1} (breit, OH-Val.); 1343 cm^{-1}, 1022 cm^{-1} (OH-Def.).

Hydrochlorid: Farblose Nadeln vom Schmp. 190 - 192° (Aethanol/Aether).

$C_{12}H_{17}NO \cdot HCl$ (227,7) Ber.: C 63,27 H 7,96 N 6,15
Gef.: C 63,50 H 8,11 N 6,28

d) 2-Phenyl-2-diaethylamino-aethanol-(1) (IV B)

Sdp.$_2$ 113 - 115°, farbloses Öl, das beim Stehen gelb wird,

Ausbeute: 90,1% d. Th.

IR-Spektrum ($CHCl_3$): 3370 cm^{-1} (breit, OH-Val.); 1335 cm^{-1}, 1015 cm^{-1} (OH-Def.); Schlüsselbande bei 850 cm^{-1}.

Hydrochlorid: Farblose Kristalle, Schmp. 135 - 136° (Aethanol/Aether).

$C_{12}H_{19}NO \cdot HCl$ (229,8) Ber.: C 62,73 H 8,77 N 6,09
Gef.: C 62,78 H 8,77 N 6,20

e) 2-Phenyl-2-dimethylamino-aethanol-(1) (V B)

Sdp.$_2$ 76°, farbloses Öl, Ausbeute: 87,2% d. Th.

IR-Spektrum ($CHCl_3$): 3390 cm^{-1} (breit, OH-Val.); 1345 cm^{-1}, 1015 cm^{-1} (OH-Def.); Schlüsselbande bei 952 cm^{-1}.

Hydrochlorid: Farblose Kristalle, Schmp. 118 - 120° (Aethanol/Aether).

$C_{10}H_{15}NO \cdot HCl$ (201,7) Ber.: C 59,54 H 7,99 N 6,94
Gef.: C 59,84 H 8,07 N 7,09

A IV Aminolyse-Ansätze mit Styroloxid

Die Umsetzungen des Styroloxids mit den sekundären Aminen (Piperidin, Morpholin, Pyrrolidin, Diaethylamin und Dimethylamin) wurden unter folgenden Standardbedingungen ausgeführt:

In einem 100-ml-Kolben wurden zu 20 ml 96proz. Aethanol und 12,01 g (0,1 Mol) Styroloxid je 0,1 Mol Amin zugesetzt. Nach kurzem Umschütteln wurde der Ansatz 1 Std. im siedenden Wasserbad unter Rückfluß gehalten. Nach dem Abkühlen wurden 30 ml Wasser und 2n HCl bis zur sauren Reaktion zugegeben. Dann wurde mit Aether wiederholt ausgeschüttelt, anschließend die wäßrige Phase mit 10proz. Natronlauge alkalisiert und die basischen Anteile mit Aether erschöpfend extrahiert. Die aetherischen Auszüge wurden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt.

Zur DC und GC wurde jeweils eine 10proz. Lösung des Basengemisches in Aether verwendet. Zur GC wurden jeweils 5 Proben zu je 2 µl dieser Lösung ausgewertet.

B I Darstellung der Diamine vom Typ A
2-Phenyl-2-amino-aethyl-tert.-amine

1. Darstellung der Phenacylamine

s. in Teil A I 1., Seite 53

2. Darstellung und Trennung der Oxime

a) ω-Piperidinoacetophenon-oxim

1) In Anlehnung an[23] wurden unter Rühren und Kühlen in die Lösung von 4 Mol Kaliumhydroxid in 1 l Methanol 0,8 Mol Hydroxylamin-hydrochlorid, in 150 ml Wasser gelöst, zugegeben. Tropfenweise wurde die Lösung von 0,2 Mol ω-Piperidinoacetophenon-hydrochlorid in 100 ml Wasser zugefügt und der Ansatz unter starkem Rühren bei Raumtemp. 2 Tage stehengelassen. Vom ausgefallenen Kaliumchlorid wurde abfiltriert, das Methanol abdestilliert, der zurückbleibende Sirup mit 150 ml Wasser versetzt und die Lösung mit 6n HCl neutralisiert. Der ausgefallene Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser chloridfrei gewaschen und aus 99proz. Aethanol umkristallisiert. Ausbeute: 71,5% d. Th.
Das DC zeigte zwei Flecke bei Rf 0,53 und 0,38 (Fließm. IV).
Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus 99proz. Aethanol lag ein dc-reines Produkt vor, Rf 0,38, Schmp. 133 - 135°, das anhand seiner Daten mit anti-Oxim[25) 23)] identisch ist.

2) In Abwandlung von[23] wurden 0,2 Mol des frisch destillierten ω-Piperidinoacetophenons in 50 ml Methanol mit einer Lösung von 0,4 Mol Hydroxylaminhydrochlorid in 100 ml Wasser versetzt und der Ansatz mit Kaliumhydroxid neutralisiert. Nach 1stdg. Erhitzen unter Rückfluß blieb der Ansatz 2 Tage bei Raumtemp. stehen, wobei das Gefäß unverschlossen blieb, und das Methanol abdunsten konnte. Aus dem Ansatz wurde ein Kristallisat in einer Ausbeute von 20% erhalten, das nach zweimaligem Umkristallisieren dc rein war (Rf 0,53, Fließm. IV) und dem syn-Oxim[25] entsprach. Die vom Kristallisat abfiltrierte Mutterlauge wurde mit 10proz. Ammoniak alkalisiert und mit Chloroform extrahiert. Aus der über Natriumsulfat getrockneten

Chloroformphase konnte nach Abziehen des Lösungsmittels ein Oximgemisch in 74proz. Ausbeute erhalten werden.
Gesamtausbeute an Oxim: 94% d. Th.

3) Säulenchromatographische Trennung des ω-Piperidinoacetophenon-oxim-Gemisches

11 g ω-Piperidinoacetophenon-oxim-Gemisch wurden auf eine Aluminiumoxid-Säule (Länge 60 cm, Durchmesser 4 cm, Al_2O_3-neutral, Akt.-Stufe 1) aufgebracht und zuerst mit Methylenchlorid, dann mit Methanol eluiert. Es wurden Fraktionen von 200 - 250 ml abgenommen:
Frakt. 3 - 15 fast reines syn-Oxim (Methylenchlorid), 2,5 g;
Frakt. 16 - 18 Oxim-Gemisch (Methylenchlorid);
Frakt. 19 - 30 fast reines anti-Oxim (Methanol) 7,6 g.
Der Rückstand aus den Fraktionen 3 - 15 wurde aus Methanol umkristallisiert:

syn-ω-Piperidinoacetophenon-oxim: Schmp. 119 - 120° (Lit.[26] 117 - 118°, [47] 117 - 117,5°, [25] 116 - 118°). Schuppenförmige Kristalle.
IR-Spektrum (KBr): 3430 cm^{-1} (OH-Val., breit); 1635 cm^{-1} (C=N-Val., schwach); 1615 cm^{-1}, 1495 cm^{-1} (Aromat).

Der Rückstand aus den Fraktionen 19 - 30 wurde aus 99proz. Aethanol umkristallisiert, laut DC reines
anti-ω-Piperidinoacetophenon-oxim: Schmp. 133 - 135° (Lit.[26] 140 - 141°, [47] 133 - 134°, [25] 133 - 135°), farblose Nadeln.
IR-Spektrum (KBr): 3440 cm^{-1} (OH-Val., breit); 1635 cm^{-1} (C=N-Val., schwach) 1585 cm^{-1}, 1495 cm^{-1} (Aromat).

$C_{23}H_{18}N_2O$ (218,3)	Ber.:	C 71,53	H 8,31	N 12,83
syn-Oxim	Gef.:	C 71,76	H 8,18	N 12,73
anti-Oxim	Gef.:	C 71,67	H 8,34	N 13,28

b) ω-Morpholinoacetophenon-oxim

1) Die Darstellung erfolgte analog a 1), Ausbeute: 86,4% d. Th. Oximgemisch.

2) Die Darstellung analog a 2) erbrachte ein Kristallisat in 30%iger Aus-

beute, vorwiegend syn-Oxim, der Chloroformauszug enthielt ein Oximgemisch. Gesamtausbeute: 80,4% d. Th.

3) Säulenchromatographische Trennung des ω-Morpholinoacetophenonoxim-Gemisches

Nach dreimaligem Umkristallisieren aus 99proz. Aethanol konnten aus 9 g Oximgemisch 3 g fast reines syn-Oxim erhalten werden. Zur vollständigen Reinigung wurden diese 3 g auf eine Aluminiumoxid-Säule gegeben (Länge 20 cm, Durchmesser 3 cm, Al_2O_3-neutral, Woelm) und mit Methylenchlorid eluiert. Die Fraktionen 1 - 7 ergaben 2,3 g reines syn-Oxim. Mit Methanol wurden die restlichen 700 mg eluiert (vorwiegend anti-Oxim) und mit den Mutterlaugen der Umkristallisation vereinigt.

5,5 g Oxim-Gemisch aus den Mutterlaugen (vorwiegend anti-Oxim) wurden auf einer Kieselgelsäule (Länge 60 cm, Durchmesser 4 cm Kieselgel 0,05 - 0,2 mm, Merck) mit dem Fließmittelgemisch V aufgetrennt. Es enthielten
die Frakt. 1 - 11 reines syn-Oxim
die Frakt. 12 - 14 Oxim-Gemisch
die Frakt. 15 - 30 reines anti-Oxim

syn-ω-Morpholinoacetophenon-oxim: Schmp. 153 - 155° (Methanol; Lit.[25] 150 - 152°, Lit.[26] 152 - 153°). DC: Rf 0,38 (Fließm. IV).
IR-Spektrum (KBr): 3400 cm^{-1} (OH-Val., breit); 1620 cm^{-1} (C=N-Val., schwach); 1600 cm^{-1}, 1500 cm^{-1} (Aromat); 1110 cm^{-1} (Aether).

anti-ω-Morpholinoacetophenon-oxim: Schmp. 120 - 122° (Methanol; Lit.[25] Tröpfchenbildung (Lit.[25] 116 - 120°, Lit.[26] 116 - 117°).
DC: Rf 0,27 (Fließm. IV).
IR-Spektrum (KBr): 3300 cm^{-1} (OH-Val., breit); 1635 cm^{-1} (C=N-Val., schwach); 1600 cm^{-1}, 1490 cm^{-1} (Aromat); 1105 cm^{-1} (Aether).

$C_{12}H_{16}N_2O_2$ (220,3)		Ber.: C 65,43	H 7,32	N 12,72
	syn-Oxim	Gef. : C 65,49	H 7,29	N 12,88
	anti-Oxim	Gef. : C 65,35	H 7,18	N 12,58

c) ω-Pyrrolidinoacetophenon-oxim

1) Die Darstellung erfolgte analog a 1). Der Niederschlag bestand aus einer klebrigen, zähen Masse, die im DC neben starker Verunreinigung zwei Flecke bei Rf 0,52 und 0,31 (Fließm. V) zeigte, und aus der durch mehrmaliges Umkristallisieren aus 99proz. Aethanol reines syn-Oxim (Rf 0,52) in einer Ausbeute von 21% anfiel.

2) Die Darstellung nach a 2) erbrachte ein Kristallisat in 40%iger Ausbeute, das nach Umkristallisieren aus 99proz. Aethanol reines syn-Oxim ergab. Der Chloroformauszug-Rückstand bestand aus einer braunen, schmierigen Masse, die dc ein Oximgemisch mit starker Verunreinigung zeigte. Gesamtausbeute: 79,3% d. Th.

3) Säulenchromatographische Trennung des ω-Pyrrolidinoacetophenon-oxim-Gemisches

36 g stark verunreinigtes Oximgemisch wurden über eine Kieselgelsäule (Länge 60 cm, Durchmesser 4 cm, Kieselgel 0,05 - 0,2 mm, Merck) mit dem Fließm. V aufgetrennt. Es enthielten
die Frakt. 1 - 7 kein Oxim (ca. 2 g)
die Frakt. 8 - 9 syn-Oxim (2,2 g)
die Frakt. 10 - 19 Oxim-Gemisch (18 g)
die Frakt. 20 - 30 anti-Oxim (6 g), leicht verunreinigt.
Der Rückstand der Fraktionen 20 - 30 wurde über eine Aluminiumoxid-Säule gereinigt (neutral, Akt.-Stufe 1), erst mit Aether, dann mit Methylenchlorid eluiert. Die so erhaltenen 5 g reines anti-Oxim wurden aus Aether/Petrolaether umkristallisiert.
Das Oxim-Gemisch der Fraktionen 10 - 19 wurde nocnmals derselben Trennung unterworfen. Daraus resultierten 8 g syn-Oxim und 8 g anti-Oxim.

syn-ω-Pyrrolidinoacetophenon-oxim: Schmp. 117 - 118° (99proz. Aethanol) farblose Blättchen, DC: Rf 0,52 (Fließm. V).

IR-Spektrum (KBr): 3440 cm^{-1} (OH-Val., breit); 3140 lcm^{-1} (=N-OH-Val.); 1495 cm^{-1} (Aromat).

anti-ω-Pyrrolidinoacetophenon-oxim: Schmp. 77 - 78,5° (aus Aether-Petrolaether) (Lit.[25] 78 - 79°), DC: Rf 0,31 (Fließm. V).
IR-Spektrum (KBr): 3400 cm^{-1} (OH-Val., breit); 1635 cm^{-1} (C=N-Val., schwach); 1600 cm^{-1}, 1495 cm^{-1} (Aromat).

$C_{12}H_{16}N_2O$ (204,3)	Ber.:	C 70,56	H 7,90	N 13,72
syn-Oxim	Gef.:	C 70,64	H 7,78	N 13,05
anti-Oxim	Gef.:	C 70,40	H 7,78	N 13,51

d) ω-Diaethylaminoacetophenon-oxim

1) Die Darstellung erfolgte analog a 2). Der Ansatz färbte sich beim Kochen am Rückfluß rotbraun. Das nach dem teilweisen Abdunsten des Methanols angefallene Kristallisat in 9,5proz. Ausbeute zeigte nach Umkristallisieren aus 99proz. Aethanol einen Schmp. von 178 - 180° und konnte als Phenylglyoxim identifiziert werden[33].

Phenylglyoxim: Schmp. 178 - 180° (aus Methanol), ident. mit[33].
IR-Spektrum (KBr): 3250 cm^{-1} OH-Val., breit); 1635 cm^{-1} (C=N-Val., schwach); 1610 cm^{-1}, 1500 cm^{-1} (Aromat), 1290 cm^{-1} (N-O-Def.).

$C_8H_8N_2O_2$ (164,2)	Ber.:	C 58,53	H 4,91	N 17,05
	Gef.:	C 58,52	H 4,77	N 17,25

Der ammoniakalische Chloroformauszug brachte einen braunen, sirupartigen Rückstand, der im DC neben starker Verunreinigung zwei Hauptflecke bei Rf 0,58 und 0,46 (Fließm. V) zeigte, aus dem aber kein kristallines Oxim isoliert werden konnte.
Ausbeute: 89% d. Th.

2) Analog[62] wurden 0,02 Mol ω-Chloracetophenon-oxim in 50 ml Aether gelöst und tropfenweise 0,04 Mol Diaethylamin zugegeben. Der Ansatz

---

62) H. KORTEN und R. SCHOLL, Ber. dtsch. chem. Ges. 34, 1904 (1901)

wurde einen Tag bei Raumtemp. stehengelassen, vom ausgefallenen Aminhydrochlorid abfiltriert, das Filtrat mehrmals mit Wasser gewaschen, mit 2n HCl extrahiert, die sauren Extrakte mit 10proz. Ammoniak alkalisiert, mit Kaliumcarbonat gesättigt und mit Aether quantitativ extrahiert. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels verblieb ein gelber Sirup, aus dem kein kristallines Oxim erhalten werden konnte und der im DC zwei Flecke bei Rf 0,58 und 0,46 (Fließm. V) zeigte. Ausbeute: 68% d. Th.

3) Versuch zur säulenchromatographischen Trennung des ω-Diaethylaminoacetophenon-oxim-Gemisches

Eine Trennung des Oximgemisches wurde weder über eine Kieselgelsäule noch über eine Aluminiumoxidsäule erreicht, da in den einzelnen Fraktionen keine einheitlichen Substanzen, sondern immer Zersetzungsprodukte vorlagen. Es konnte keines der isomeren Oxime kristallin erhalten werden. Aus dem Oximgemisch konnte ein Oxalat isoliert werden, das bei 150° (Zers.) sinterte. Die Base, die aus dem Oxalat frei gemacht wurde, war laut DC nicht einheitlich und enthielt zwei Flecke bei Rf 0,58 und 0,46 (Fließm. V).

ω-Diaethylaminoacetophenon-oxim-oxalat: Schmp. 150° (Zers.; 99proz. Aethanol).

$C_{14}H_{20}N_2O_5$ (296,3) Ber.: C 56,74 H 6,80 N 9,45
Gef.: C 56,85 H 6,97 N 9,48

e) ω-Dimethylaminoacetophenon-oxim

1) Die Darstellung nach a 2) erbrachte ein Kristallisat in 9,8proz. Ausbeute, das anhand seiner Daten als Phenylglyoxim identifiziert wurde. Der Chloroformauszug hinterließ einen braunen, kristallinen Rückstand in 71proz. Ausbeute, aus dem nach mehrmaligem Umkristallisieren aus 99proz. Aethanol das syn-Oxim rein erhalten werden konnte.

2) Säulenchromatographische Trennung des ω-Dimethylaminoacetophenon-oxim-Gemisches

36 g Oximgemisch wurden über eine Kieselgelsäule (Länge 60 cm, Durchmesser 4 cm, Kieselgel 0,05 - 0,2 mm, Merck) mit dem Fließm. V aufgetrennt. Es enthielten

die Frakt. 1 - 8 kein Oxim (Zersetzungsprodukte)

die Frakt. 9 - 11 leicht verunreinigtes syn-Oxim (4,3 g)

die Frakt. 12 - 18 Oximgemisch (11,8 g)

die Frakt. 19 - 30 leicht verunreinigtes anti-Oxim (15,2 g).

Der Rückstand der Fraktionen 19 - 30 wurde über eine neutrale Aluminiumoxid-Säule (Akt.-Stufe 1, Woelm) gereinigt, wobei mit Aether eluiert wurde. Die gereinigten Fraktionen waren dc einheitlich, doch konnte kein kristallines Oxim erhalten werden. Lediglich ein kristallines Oxalat vom Schmp. 166 - 168,5° wurde gewonnen.

syn-ω-Dimethylaminoacetophenon-oxim: Schmp. 122 - 123° (99proz. Aethanol. Lit.[25] 118 - 120°) DC: Rf 0,52 (Fließm. V).
IR-Spektrum (KBr): 3400 cm^{-1} (OH-Val., breit); 1595 cm^{-1}, 1500 cm^{-1} (Aromat); 1303 cm^{-1} (N-O-Def.).

$C_{10}H_{14}N_2O$ (178,2) Ber.: C 67,38 H 7,92 N 15,72
Gef.: C 67,24 H 7,91 N 15,80

anti-ω-Dimethylaminoacetophenon-oxim-oxalat: Schmp. 166 - 168° (99proz. Aethanol). Base DC: Rf 0,37 (Fließm. V).

$C_{12}H_{16}N_2O_5$ (268,3) Ber.: C 53,72 H 6,01 N 10,44
Gef.: C 53,76 H 6,03 N 10,14

3. Reduktion der Oxime zu 1-[(2'-Phenyl-2'amino)-aethyl]-tert.-aminen

Allgemeine Vorschrift:

0,05 Mol des jeweiligen Oximgemisches wurden analog[63] in 500 ml abs. Aethanol gelöst und in die kochende Lösung rasch 30 - 40 g Natrium in kleinen Stücken zugegeben, wobei immer kurzfristig ein Rückflußkühler auf

63) V. PRELOG und S. SZPILVOGEL, Helv. chim. Acta 28, 178 (1945)

den Kolben gesetzt wurde. Nachdem das Natrium vollständig gelöst war, wurde der Ansatz noch 3 Stunden bei Raumtemp. stehengelassen, anschließend noch 100 ml abs. Aethanol zugefügt, kurz aufgekocht und langsam mit ca. 300 ml Wasser versetzt. Das Aethanol wurde abdestilliert und der stark alkalische, wäßrige Rückstand fünfmal mit je 100 ml Aether ausgeschüttelt. Die vereinigten Aetherphasen wurden fünfmal mit je 60 ml 2n HCl extrahiert, die sauren Auszüge unter Kühlen mit konz. Ammoniak alkalisiert und danach erschöpfend mit Aether extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten Aetherphasen über Natriumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der ölige Rückstand i. Vak. fraktioniert destilliert.

a) 1-[2'-Phenyl-2'-amino)-aethyl]-piperidin

Sdp.$_{1-2}$ 124 - 125° (Lit.[23] Sdp.$_3$ 128°)

Ausbeute: 72,9% d. Th.

Klares, farbloses Öl, dc fast einheitlich, Rf 0,72 (Fließm. VI).

IR-Spektrum ($CHCl_3$): 3370 cm^{-1}, 3280 cm^{-1} (NH-Val.); 1600 cm^{-1}, 1490 cm^{-1} (Aromat).

Dihydrochlorid: Farblose Prismen vom Schmp. 235°, die ab 160° sublimieren (99proz. Aethanol/Aether), dc einheitlich.

$C_{13}H_{22}N_2Cl_2$ (277,2) Ber.: C 56,31 H 7,99 N 10,10 Cl 25,57
Gef.: C 56,51 H 8,03 N 10,10 Cl 25,67

b) 1-[2'-Phenyl-2'-amino)-aethyl]-morpholin

Sdp.$_{1-2}$ 130 - 134° (Lit.[23] Sdp.$_3$ 150 - 152°).

Ausbeute: 69,5% d. Th.

Klares, farbloses Öl, das sich beim Stehen gelb färbt. DC: Rf 0,73 (Fließm. VI).

IR-Spektrum ($CHCl_3$): 3360 cm^{-1} (NH-Val.); 1600 cm^{-1}, 1490 cm^{-1} (Aromat); 1110 cm^{-1} (Aether).

Dihydrochlorid: Nadelförmige Kristalle vom Schmp. 218 - 220° (99proz. Aethanol/Aether).

$C_{12}H_{20}N_2OCl_2$ (279,2) Ber.: C 51,61 H 7,22 N 10,03 Cl 25,49
Gef.: C 51,82 H 7,27 N 10,24 Cl 25,80

c) 1-[2'-Phenyl-2'-amino)-aethyl]-pyrrolidin

Sdp.$_{1-2}$ 110 - 111°

Ausbeute: 57,9% d. Th.

Klares, farbloses bis leicht gelbliches Öl, DC: Rf 0,54 (Fließm. VI).

IR-Spektrum ($CHCl_3$): 3370 cm^{-1}, 3290 cm^{-1} (NH-Val.); 1603 cm^{-1}, 1490 cm^{-1} (Aromat).

Beim Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff in die Aether-Lösung der Base konnte sowohl ein Monohydrochlorid, das nach kurzem Einleiten von Chlorwasserstoff ausfiel, als auch ein Dihydrochlorid gewonnen werden.

Monohydrochlorid: Nadelförmige Kristalle vom Schmp. 160 - 161° (96proz. Aethanol/Aether), ab 150° Tröpfchenbildung.

$C_{12}H_{19}N_2Cl$ (226,8) Ber.: C 63,56 H 8,44 N 12,35 Cl 15,63
Gef.: C 63,31 H 8,33 N 12,10 Cl 15,93

Dihydrochlorid: Prismenförmige Kristalle, Schmp. 216 - 218°, (99proz. Aethanol), ab 194° Tröpfchenbildung.

$C_{12}H_{20}N_2Cl_2$ (263,2) Ber.: C 54,75 H 7,65 N 10,64 Cl 26,94
Gef.: C 54,71 H 7,72 N 10,64 Cl 26,75

d) 1-[2'-Phenyl-2'-amino)-aethyl]-diaethylamin

Sdp.$_{2-3}$ 120 - 122°

Ausbeute: 62,2% d. Th.

Klare, farblose Flüssigkeit, DC: Rf 0,67 (Fließm. VI).

IR-Spektrum ($CHCl_3$): 3360 cm^{-1} (NH-Val.); 1600 cm^{-1}, 1493 cm^{-1} (Aromat).

Dihydrochlorid: Nadelförmige, farblose Kristalle, Schmp. 230 - 232° (99proz. Aethanol/Aether), ab 220° Tröpfchenbildung.

$C_{12}H_{22}N_2Cl_2$ (265,2) Ber.: C 54,34 H 8,36 N 10,56 Cl 26,72
Gef.: C 54,25 H 8,44 N 10,72 Cl 27,03

e) 1-[(2'-Phenyl-2'-amino)-aethyl]-dimethylamin

Sdp.$_{1-2}$ 92 - 93°

Ausbeute: 65,7% d. Th.

Klares, farbloses Öl, dc nicht ganz einheitlich, Rf 0,48 (Fließm. VI).

IR-Spektrum ($CHCl_3$): 3370 cm^{-1} (NH-Val.); 1605 cm^{-1}, 1495 cm^{-1} (Aromat).

Dihydrochlorid: Nadelförmige Kristalle vom Schmp. 174 - 176° (99proz. Aethanol), ab 152° Tröpfchenbildung, dc einheitlich.

$C_{10}H_{18}N_2Cl_2$ (237,2) Ber.: C 50,64 H 7,64 N 11,81 Cl 29,89
Gef.: C 50,38 H 7,52 N 11,70 Cl 29,52

B II Darstellung der Diamine vom Typ B
β-Phenyl-β-tert.-amino-aethylamine

1. Darstellung der 1-Phenyl-1-tert.-amino-essigsäurenitrile

Allgemeine Vorschrift:

In Analogie zu[9] wurden 0,5 Mol Benzaldehyd unter Kühlen mit 0,5 Mol Natriumhydrogensulfit in 40proz. Lösung versetzt. Dem Kristallbrei wurden tropfenweise unter Rühren 0,5 Mol des entsprechenden sekundären Amins hinzugefügt. Nach 30 Min. wurden 0,5 Mol Kaliumcyanid eingetragen; es trat Erwärmung ein. Nach 1stdg. Rühren bei Raumtemp. wurde der Ansatz noch 30 Min. auf dem Wasserbad bei 50° gehalten, dann das ölige, mit anorganischen Salzen durchsetzte Produkt mit der doppelten Menge Wasser versetzt, 5mal mit je 50 ml Chloroform extrahiert, die vereinigten Chloroformauszüge über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel abgezogen und der ölige Rückstand i. Vak. fraktioniert destilliert.

a) 1-Phenyl-1-piperidino-essigsäurenitril

Sdp.$_{1-2}$ 131 - 132°

Ausbeute: 76% d. Th.

Farbloses Öl, das in der Vorlage kristallin erstarrt.

Nach Umkristallisation aus 99proz. Aethanol/Aether zeigen die prismenförmigen Kristalle einen Schmp. von 67 - 68°, identisch mit[9].
IR-Spektrum (KBr): 2215 cm^{-1} (C≡N-Val.); 1600 cm^{-1}, 1495 cm^{-1} (Aromat);

Hydrochlorid: Nadelförmige Kristalle vom Schmp. 163°, identisch mit[9].

b) 1-Phenyl-1-morpholino-essigsäurenitril

$Sdp._{1-2}$ 129 - 130°
Ausbeute: 84% d. Th.
Farbloses Öl, das in der Vorlage kristallin erstarrt. Nach Umkristallisation zeigten die farblosen Prismen einen Schmp. von 68 - 69° (99proz. Aethanol/Aether).
IR-Spektrum (KBr): 2220 cm^{-1} (C≡N-Val.); 1600 cm^{-1}, 1495 cm^{-1} (Aromat); 1113 cm^{-1} (Aether).

$C_{12}H_{14}N_2O$ (202,3) Ber.: C 71,26 H 6,97 N 13,55
Gef.: C 71,28 H 7,18 N 13,50

Hydrochlorid: Farbloser Kristallsand vom Schmp. 144 - 146° (Zers.; Aethanol/Aether).

$C_{12}H_{15}N_2OCl$ (238,7) Ber.: C 60,37 H 6,33 N 11,73 Cl 14,85
Gef.: C 60,34 H 6,08 N 11,58 Cl 15,01

c) 1-Phenyl-1-pyrrolidino-essigsäurenitril

$Sdp._{2-3}$ 140 - 142°
Ausbeute: 80,5% d. Th.
Farbloses bis gelbliches Öl.
IR-Spektrum (CS_2): 2230 cm^{-1} (C≡N-Val.); 3030 cm^{-1} (Aromat).

Hydrochlorid: Nadelförmige Kristalle vom Schmp. 120 - 122° (Aethanol/Aether), ab 115° Tröpfchenbildung.

$C_{12}H_{15}N_2Cl$ (222,7) Ber.: C 64,71 H 6,78 N 12,57 Cl 15,91
Gef.: C 64,61 H 6,82 N 12,61 Cl 15,67

d) 1-Phenyl-1-diaethylamino-essigsäurenitril

$Sdp._{1-2}$ 108 - 110° (Lit.[64]) $Sdp._{9}$ 122 - 124°)

Ausbeute: 77,6% d. Th.

Klare, gelbliche Flüssigkeit, die beim Stehen rasch dunkler wird.

IR-Spektrum (CS_2): 2220 cm^{-1} (C≡N-Val.); 3025 cm^{-1} (Aromat).

Pikrat: Gelbe Prismen vom Schmp. 74° (Aethanol/Aether).

$C_{18}H_{19}N_5O_7$ (417,4) Ber.: C 51,79 H 4,58 N 16,78
Gef.: C 51,70 H 4,49 N 16,95

e) 1-Phenyl-1-dimethylamino-essigsäurenitril

$Sdp._{1-2}$ 90 - 91° (Lit.[65]) $Sdp._{16}$ 120°

Ausbeute: 76,1% d. Th.

Farblose Flüssigkeit, die beim Stehen rasch gelb wird.

IR-Spektrum ($CHCl_3$): 2220 cm^{-1} (C≡N-Val.); 1605 cm^{-1}, 1493 cm^{-1} (Aromat).

Hydrochlorid: Nadelförmige Kristalle vom Schmp. 124 - 126° (Aethanol/Aether).

$C_{10}H_{13}N_2Cl$ (196,7) Ber.: C 61,06 H 6,66 N 14,24 Cl 18,02
Gef.: C 61,21 H 6,60 N 14,22 Cl 17,90

B II 2. Darstellung der β-Phenyl-β-tert.-amino-aethylamine

Allgemeine Vorschrift:

In einem 1l-Dreihalskolben, mit Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler mit Calciumchloridrohr, wurden analog[66] zu einer Suspension von 0,05 Mol Lithiumaluminiumhydrid in 300 ml Aether, unter Eiskühlung 0,05 Mol[32] des frisch destillierten Phenyl-amino-acetonitrils in 200 ml abs. Aether

64) D.B. LUTEN, J. org. Chemistry 3, 594 (1939)
65) T.S. STEVENS, J.M. COWAN und J. MAC KINNON, J. chem. Soc. (London) 1931, 2568
66) L. PETIT und P. TOURATIER, Bull. Soc. chim. France, 1968, 1136

gelöst, tropfenweise und unter Rühren zugegeben. Der Ansatz wurde 4 Std. am Rückfluß gehalten, dann unter Eiskühlung mit Eiswasser und 25proz. Salzsäure vorsichtig zersetzt, bei Raumtemp. solange gerührt, bis alles Aluminiumhydroxid gelöst war, dann 0,1 Mol Seignette-Salz zugegeben und mit 20proz. Natronlauge alkalisiert. Die Aetherschicht wurde abgenommen und die wäßrige Phase fünfmal mit je 30 ml Aether extrahiert. Die vereinigten Aetherphasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel abgezogen und der ölige Rückstand i. Vak. fraktioniert destilliert.

a) β-Phenyl-β-piperidino-aethylamin

$Sdp._{1-2}$ 136 - 140°

Ausbeute: 56,3% d. Th.

Farbloses Öl, dc nicht ganz einheitlich, Rf 0,55 (Fließm. VI).

IR-Spektrum ($CHCl_3$): 3360 cm^{-1}, 3280 cm^{-1} (NH-Val., breit); 1580 cm^{-1}, 1490 cm^{-1} (Aromat).

Dihydrochlorid: Weißes, hygroskopisches Pulver, Schmp. 211 - 212° (im zugeschmolzenen Röhrchen im Schmp.-Block; Aethanol/Aether), dc einheitlich.

$C_{13}H_{22}N_2Cl_2$ (277,3) Ber.: C 56,31 H 7,99 N 10,10 Cl 25,57
Gef.: C 56,08 H 7,99 N 9,78 Cl 24,84

b) β-Phenyl-β-morpholino-aethylamin

$Sdp._{1-2}$ 134 - 136°

Ausbeute: 73% d. Th.

Farbloses Öl, das beim Stehen rasch gelb wird, DC: Rf 0,46 (Fließm. VI).

IR-Spektrum ($CHCl_3$): 3375 cm^{-1} (NH-Val.); 1598 cm^{-1}, 1492 cm^{-1} (Aromat); 1115 cm^{-1} (Aether).

Beim Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff in die aetherische Lösung der Base konnte nach kurzer Zeit ein Kristallisat isoliert werden, das sich als Monohydrochlorid erwies. Bei weiterem Einleiten von Chlorwasserstoff bis zur sauren Reaktion fiel dann ein Dihydrochlorid aus.

Monohydrochlorid: farblose Kristalle, die ab 180° zu nadelförmigen Kristallen sublimieren, Schmp. 268 - 270° (Aethanol/Aether)

$C_{12}H_{19}N_2OCl$ (242,8) Ber.: C 59,37 H 7,88 N 11,54 Cl 14,60
Gef.: C 59,57 H 7,77 N 11,60 Cl 14,56

Dihydrochlorid: Weißes, hygroskopisches Pulver, Schmp. 155 - 157° (im zugeschmolzenem Röhrchen, im Schmp.-Block; (Aethanol/Aether).

$C_{12}H_{20}N_2OCl_2$ (279,2) Ber.: C 51,61 H 7,22 N 10,03 Cl 25,49
Gef.: C 51,68 H 7,40 N 10,03 Cl 24,06

c) β-Phenyl-β-pyrrolidino-aethylamin

$Sdp._{1-2}$ 111 - 113°

Ausbeute: 68,2% d. Th.

Farbloses, beim Stehen rasch gelb werdendes Öl, DC: Rf 0,46 (Fließm. VI).
IR-Spektrum ($CHCl_3$): 3360 cm^{-1} (NH-Val.); 1596 cm^{-1}, 1485 cm^{-1} (Aromat).

Dihydrochlorid: Farblose Kristalle vom Schmp. 205 - 206°, ab 190° Tröpfchenbildung (Aethanol/Aether).

$C_{12}H_{20}N_2Cl_2$ (263,2) Ber.: C 54,75 H 7,65 N 10,64 Cl 26,94
Gef.: C 54,65 H 7,93 N 10,20 Cl 25,82

d) β-Phenyl-β-diaethylamino-aethylamin

$Sdp._{1-2}$ 94 - 95°

Ausbeute: 65,8% d. Th.

Farblose Flüssigkeit, dc einheitlich, Rf 0,57 (Fließm. VI).
IR-Spektrum ($CHCl_3$): 3360 cm^{-1} (NH-Val.); 1600 cm^{-1}, 1493 cm^{-1} (Aromat)

Dinitrat: Die Base wurde in gleichem Volumen 99proz. Aethanol gelöst und mit 5n HNO_3 neutralisiert. Durch Abdunsten des Lösungsmittels wurde ein Kristallisat erhalten, das aus 99proz. Aethanol umkristallisiert wurde. Schmp. 175 - 176°, ab 165° Tröpfchenbildung.

$C_{12}H_{22}N_4O_6$ (318,3) Ber.: C 45,27 H 6,96 N 17,60
Gef.: C 45,30 H 6,99 N 17,48

e) β-Phenyl-β-dimethylamino-aethylamin

Sdp.$_{1-2}$ 94 - 96°

Ausbeute: 84,3% d. Th.

Farblose Flüssigkeit, dc fast einheitlich, Rf 0,36 (Fließm. VI).

IR-Spektrum ($CHCl_3$): 3370 cm^{-1} (NH-Val.); 1580 - 1600 cm^{-1}, 1493 cm^{-1} (Aromat).

Dihydrochlorid: Farblose Kristalle vom Schmp. 208 - 211°, ab 180° Tröpfchenbildung (Aethanol/Aether).

$C_{10}H_{18}N_2Cl_2$ (237,2) Ber.: C 50,64 H 7,64 N 11,81 Cl 29,89
Gef.: C 50,73 H 7,62 N 11,72 Cl 29,85

3. Darstellung der α-Phenyl-α-tert.-amino-acetamide aus α-Phenyl-α-tert.-amino-essigsäure-aethylester

a) α-Phenyl-α-pyrrolidino-acetamid

1) 0,005 Mol des frisch destillierten α-Phenyl-α-pyrrolidino-essigsäure-aethylesters wurden in 10 ml Methanol gelöst, dazu 5 ml 25proz. Ammoniak gegeben und 6 Std. unter Rühren am Rückfluß gehalten. Danach war im DC keine Spur des Acetamid-Derivates nachzuweisen.

2) 0,02 Mol des Esters wurden in 100 ml Methanol gelöst und mit zehnfachem Überschuß Ammoniak im Autoklaven bei 40 atü unter Rühren 6 Std. bei 100° gehalten. Das Methanol wurde abdestilliert, der Rückstand, der dc neben viel Ausgangsester (Rf 0,88) einen Fleck bei Rf 0,60 (Fließm. VII) zeigte, wurde destilliert. Bei 128 - 130°/$_{2-3}$ ging der Ausgangsester über, und an den oberen Rand des Destillierkolbens sublimierten weiße Kristalle, die gesammelt, mit Aether gewaschen und aus Aethanol umkristallisiert wurden.

Ausbeute: 15% d. Th.

Nadelförmige Kristalle vom Schmp. 184 - 185°, Sublimation ab 120°.

IR-Spektrum ($CHCl_3$): 3505 cm^{-1}, 3380 cm^{-1} (NH-Val.); 1685 cm^{-1} (CO-Amid).

$C_{12}H_{16}N_2O$ (204,3) Ber.: C 70,50 H 7,89 N 13,71
Gef.: C 70,51 H 7,90 N 13,60

b) α-Phenyl-α-morpholino-acetamid

Absol. Methanol wurde mit trockenem Ammoniak gesättigt (ca. 10%) und zu 100 ml dieser Lösung nach[27) 28)] 0,02 Mol des frisch destillierten α-Phenyl-α-morpholino-essigsäure-aethylesters gegeben. Nach Zusatz einer katalytischen Menge Natrium wurde der Ansatz 4 Tage unter Rühren bei Raumtemp. stehengelassen, dann 12 Std. am Rückfluß gehalten, danach das Methanol abdestilliert und der ölige Rückstand, der dc neben dem Hauptfleck des Ausgangsesters (Rf 0,78) einen zweiten Fleck bei Rf 0,48 (Fließm. VII) zeigte, über eine basische Aluminiumoxid-Säule (20 cm lang, Durchmesser 3 cm, Akt.-Stufe 1, Woelm) aufgetrennt. Erst wurde mit Chloroform der Ausgangsester eluiert, dann mit Methanol das Säureamid.

Ausbeute: ca. 10% d. Th. (etwas schwankend).

Nach Umkristallisation aus 99proz. Aethanol zeigte das Säureamid einen Schmp. von 155 - 156°.

IR-Spektrum (KBr): 3400 cm^{-1}, 3170 cm^{-1} (NH-Val.); 1680 cm^{-1}, 1665 cm^{-1} (CO-Amid); 1598 cm^{-1}, 1493 cm^{-1} (Aromat); 1110 cm^{-1} (Aether).

$C_{12}H_{16}N_2O_2$ (220,3) Ber.: C 65,43 H 7,32 N 12,71
Gef.: C 65,34 H 7,27 N 12,95

c) α-Phenyl-α-piperidino-acetamid

Die Darstellung erfolgte nach b), die Trennung über eine basische Aluminiumoxid-Säule mit Chloroform/Methanol.

DC: Rf 0,91 Ausgangsester, Rf 0,77 Säureamid (Fließm. VII).

Ausbeute: 11% d. Th.

Schmp. 156°, ident. mit[9)]

IR-Spektrum ($CHCl_3$): 3505 cm^{-1}, 3378 cm^{-1} (NH-Val.); 1680 - 1690 cm^{-1} (CO-Amid).

4. Reduktion von α-Phenyl-α-piperidino-acetamid mit Lithium-aluminiumhydrid zu β-Phenyl-β-piperidino-aethylamin

In üblicher Weise wurden zu einer Suspension von 0,2 Mol Li (AlH_4) in 300 ml wasserfreiem Aether, 0,05 Mol α-Phenyl-α-piperidino-acetamid, die in 250 ml getrocknetem Benzol aufgeschlämmt waren, zugegeben. Das Gemisch wurde 4 Std. am Rückfluß gehalten. Nach Aufarbeitung und Extraktion mit Methylenchlorid lag nach Abdestillieren des Lösungsmittels ein gelbbrauner, öliger Rückstand vor, der i. Vak. fraktioniert destilliert wurde. Der bei 136 - 140°/$_{1-2}$ übergehende Anteil wurde gesammelt. Er war mit dem aus der Reduktion des Acetonitrils gewonnenen Diamin identisch.
Ausbeute: 80% d. Th.

B IV 2-Phenylaziridin

1. Darstellung von 2-Phenylaziridin

0,1 Mol frisch destilliertes 2-Amino-1-phenyl-aethanol wurden nach[36] in Wasser gelöst und mit 50proz. Schwefelsäure gegen Methylrot neutralisiert (ca. 5 ml). Dieselbe Menge 50proz. Schwefelsäure wurde noch zugegeben und das Wasser im Vak.-Rotations-Verdampfer abdestilliert. Der Rückstand wurde fein zerrieben und in der Trockenpistole bei 120 - 130° getrocknet.
Ausbeute an 2-Amino-1-phenyl-aethylsulfat: 95% d. Th.

Der Schwefelsäureester des 2-Amino-1-phenyl-aethanols wurde bei 0° in 500 ml 2n NaOH gelöst, die Lösung langsam auf 90° erhitzt und anschließend der Wasserdampfdestillation unterworfen. Es wurde so lange destilliert, bis keine basischen Anteile mehr übergingen. Das Destillat wurde mit Aether perforiert, die aetherische Lösung über Kaliumhydroxid getrocknet, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand fraktioniert destilliert.
Ausbeute: 42,5% d. Th.
Sdp.$_{1-2}$ 92 - 95°, (Lit.[36] 94 - 95°/$_{10}$; Lit.[67] 97 - 99°/$_{13}$; Lit.[68] 90 - 95°/$_{2}$;

67) K. ICHIMURA und M. OHTA, Bull. chem. Soc. Jap. 40, 432 (1967)
68) A. HASSNER und C. HEATHCOCK, Tetrahedron (London) 20, 1037 (1964)

nach IR- und NMR-Spektrum identisch mit[36]).
IR-Spektrum ($CHCl_3$): 3320 cm^{-1} (NH-Val.); 1605 cm^{-1}, 1495 cm^{-1}, 1468 cm^{-1} (Aromat).

2. Aminolyse-Ansätze mit 2-Phenylaziridin

Die Umsetzungen des 2-Phenyl-aziridins mit den entsprechenden sekundären Aminen wurden unter folgenden Standardbedingungen ausgeführt: Zu 10 ml wasserfreiem Benzol wurden 0,005 Mol 2-Phenylaziridin und 0,01 Mol des betreffenden Amins gegeben. Unter Zusatz von 0,001 Mol Bortrifluorid-Aetherat wurde der Ansatz so lange unter Rückfluß gehalten, bis gc kein 2-Phenyl-aziridin mehr nachzuweisen war. Dies war bei allen Ansätzen nach 2 - 3 Std. der Fall. Der GC-Nachweis erfolgte bei den Ansätzen von Piperidin, Morpholin, Pyrrolidin und Diaethylamin mit der 3m-Carbowax-20M-Säule, bei dem Ansatz von Dimethylamin, wegen derselben Retentionszeit der Diamine und des Aziridins auf der Carbowax-Säule, mit einer 1,8m-Silicongummi-Säule.
Nach Abkühlen des Ansatzes wurde daraus direkt der dünnschicht- und gaschromatographische Nachweis der isomeren Diamine durchgeführt.

Die quantitative Bestimmung erfolgte gc mit je 5 Proben à 2,0 µl des Ansatzes. Bei der gc-Bestimmung des Pyrrolidino-Ansatzes wurden jeweils nur 1,0 µl einer 10proz. Benzollösung des Ansatzgemisches aufgegeben.

C Konfigurationszuordnung der Oxime durch Komplexbildung mit Diphenylborinsäure

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Oxim-diphenylborinsäure-Komplexe:

Aus 0,005 Mol Diphenylborsäure-2-aminoaethylester (Fluka) wurde analog[69] mit 20proz. Perchlorsäure die Diphenylborinsäure in Freiheit gesetzt. Zur aethanolischen Lösung der Säure wurden je 0,004 Mol des reinen isomeren Oxims in 99proz. Aethanol gegeben. Nach 15 min. Erwärmen auf dem Wasserbad wurde das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Der Rückstand wurde aus wenig 99proz. Aethanol umkristallisiert.

I a) (syn-ω-Piperidino-acetophenon-oximato)-diphenyl-bor-Komplex

Schmp.: 158°, ab 154° Tröpfchenbildung.

IR-Spektrum: s. allg. Teil

Massenspektrum: Molekülion-Peak bei 382 m/e.

$C_{25}H_{27}BN_2O$ (382,3) Ber.: C 78,55 H 7,12 N 7,33
Gef.: C 79,05 H 6,89 N 7,05

I b) (anti-ω-Piperidino-acetophenon-oximato)-diphenyl-bor-Produkt

Schmp. nicht genau feststellbar, Substanz sintert bei 78° (Zers.).

IR-Spektrum: s. allg. Teil.

Massenspektrum: Molekülion-Peak bei 497 m/e.

Die Elementaranalyse ergab: C 71,89 H 7,79 N 6,41

II a) (syn-ω-Morpholino-acetophenon-oximato)-diphenyl-bor-Komplex

Schmp. 147 - 148° (Methylenchlorid/Aether)

IR-Spektrum (KBr): 3030 cm^{-1}, 1598 cm^{-1}, 1495 cm^{-1} (Aromat); 1127 cm^{-1} (Aether); weitere Banden bei 1430 cm^{-1}, 1195 cm^{-1} und 955 cm^{-1}.

$C_{24}H_{25}BN_2O_2$ (384,3) Ber.: C 75,02 H 6,56 N 7,29
Gef.: C 74,88 H 6,51 N 7,35

69) B. MILLER, Dissertation Braunschweig 1964

II b) (anti-ω-Morpholino-acetophenon-oximato)-diphenyl-bor-Produkt

Schmp. 58 - 60° (Zers., Aethanol/Aether).

IR-Spektrum (KBr): 2960 cm^{-1}, 2855 cm^{-1}, 1430 cm^{-1}, 1455 cm^{-1} (CH_2); 1593 cm^{-1}, 1495 cm^{-1} (Aromat); weitere Banden bei 1268 cm^{-1}, 1143 cm^{-1}, 1138 cm^{-1} und 1075 cm^{-1}.

Massenspektrum: ein Molekülpeak ist nicht festzustellen, die Substanz wird bei Aufnahme des Spektrums zersetzt.

Die Elementaranalyse ergab: C 71,80 H 7,90 N 6,59

III a) (syn-ω-Pyrrolidino-acetophenon-oximato)-diphenyl-bor-Komplex

Schmp. 174°, ab 170° Tröpfchenbildung.

IR-Spektrum (KBr): 3040 cm^{-1}, 1588 cm^{-1}, 1495 cm^{-1} (Aromat); weitere Banden bei 1460 cm^{-1}, 1442 cm^{-1}, 1430 cm^{-1}, 1185 cm^{-1}, 1141 cm^{-1}, 1065 cm^{-1}, 1042 cm^{-1}, 995 cm^{-1}, 972 cm^{-1} und 931 cm^{-1}.

Massenspektrum: Molekülion-Peak bei 368 m/e.

$C_{24}H_{25}BN_2O$ (368,3) Ber.: C 78,28 H 6,85 N 7,61
Gef.: C 78,49 H 6,45 N 7,66

III b) (anti-ω-Pyrrolidino-acetophenon-oximato)-diphenyl-bor-Produkt

Schmp. 94 - 97° (Zers.).

IR-Spektrum (KBr): 3042 cm^{-1}, 1592 cm^{-1}, 1495 cm^{-1} (Aromat); 2960 cm^{-1}, 2850 cm^{-1}, 1448 cm^{-1} (CH_2); weitere Banden bei 1428 cm^{-1}, 1370 cm^{-1}, 1168 cm^{-1}, 1140 cm^{-1}, 1107 cm^{-1}, 1073 cm^{-1}, 1040 cm^{-1}, 960 cm^{-1} und 865 cm^{-1}.

Die Elementaranalyse ergab: C 73,30 H 7,67 N 6,80

IV Der Versuch, aus dem Oximgemisch von ω-Diaethylamino-acetophenon mit Diphenylborinsäure einen kristallinen Komplex zu isolieren, gelang nicht.

V a) (syn-ω-Dimethylamino-acetophenon-oximato)-diphenyl-bor-Komplex

Schmp. 180 - 182°, ab 175° Tröpfchenbildung.

IR-Spektrum (KBr): 3030 cm^{-1}, 1590 cm^{-1}, 1495 cm^{-1} (Aromat); weitere Banden bei 1470 cm^{-1}, 1450 cm^{-1}, 1440 cm^{-1}, 1430 cm^{-1}, 1403 cm^{-1}, 1280 cm^{-1}, 1245 cm^{-1}, 1196 cm^{-1}, 1172 cm^{-1}, 1147 cm^{-1}, 1060 cm^{-1}, 978 cm^{-1}, 950 cm^{-1} und 915 cm^{-1}.

Massenspektrum: Molekülion-Peak bei 342 m/e.

$C_{22}H_{23}BN_2O$ (342,3) Ber.: C 77,21 H 6,78 N 8,19
Gef.: C 77,28 H 6,61 N 8,02

V b) (anti-ω-Dimethylamino-acetophenon-oximato)-diphenyl-bor-Produkt

Schmp. 91 - 93° (Aethanol/Aether).

IR-Spektrum (KBr): 3410 cm^{-1} (OH-Val.); 3050 cm^{-1}, 1595 cm^{-1}, 1493 cm^{-1} (Aromat); 2955 cm^{-1}, 2840 cm^{-1}, 1455 cm^{-1}, 1430 cm^{-1} (CH_3, CH_2); weitere Banden bei 1172 cm^{-1}, 1141 cm^{-1}, 1106 cm^{-1}, 1072 cm^{-1}, 1038 cm^{-1}, 957 cm^{-1}, 918 cm^{-1}, 898 cm^{-1} und 873 cm^{-1}.

Die Elementaranalyse ergab: C 71,60 H 7,76 N 6,81

D I Quecksilber(II)-ÄDTA-Dehydrierung der isomeren Phenyl-amino-aethyl-pyrrolidine

a) Hg(II)-ÄDTA-Dehydrierung von 1-[(2'-Phenyl-2'-amino)-aethyl]-pyrrolidin

1,0 g der frisch destillierten Base wurde zu einer Lösung von 6,68 g Quecksilber(II)-acetat und 7,84 g Dinatriumaethylendiamintetraacetat (ÄDTA) ≙ 8 Oxyd.-Äquiv. in 40 ml 1proz. Essigsäure gegeben. Unter Einleiten von Stickstoff wurde 60 Min. auf dem siedenden Wasserbad gehalten. Nach üblicher Aufarbeitung verblieben im alkal. Chloroform-Extrakt 990 mg eines dunkelbraunen Öles, das nach DC aus 3 Substanzen bestand: Rf 0,46 Ausgangsamin, Rf 0,58 Lactam und Rf 0,52 Amidin, (Fließm. VI). Das Öl wurde über eine Aluminiumoxid-Säule (neutral, Akt.-Stufe 1, Länge 10 cm, Durchmesser 2 cm) gereinigt, mit Chloroform eluiert und die verbliebenen 620 mg im Kugelrohr in. Vak. destilliert. Bei $120^{o}/1$ mm ging erst ein farbloses, dann ein gelbes Öl über. Es verblieb viel Rückstand. Aus 120 mg Destillat, das dc nicht einheitlich war, konnte ein Perchlorat dargestellt werden, das mit dem Perchlorat von 1-[(2'-Phenyl-2'-amino)-aethyl]-pyrrolidon-(2) identisch ist, welches nach[57] auf anderem Wege gewonnen wurde.

1-[(2'-Phenyl-2'-amino)-aethyl]-pyrrolidon-(2)

Farblose Blättchen vom Schmp. 110 - 111° (Methylenchlorid/Aether). IR-Spektrum (KBr): 3335 cm^{-1} (NH-Val.); 1670 cm^{-1} (CO-Lactam).

Perchlorat: Farblose Nadeln vom Schmp. 225 - 226° (Aethanol/Aether). IR-Spektrum: s. allg. Teil

In der Mutterlauge des Perchlorats konnte dc noch das Amidin 3-Phenyl-1.4-diaza-bicyclo-[3·3·0]-4-octen durch authentische Vergleichssubstanz[57] nachgewiesen werden.

b) Hg(II)-ÄDTA-Dehydrierung von β-Phenyl-β-pyrrolidino-aethylamin

In gleicher Weise wie bei der Dehydrierung Ia wurde 1 g der Base mit 8 Oxyd.-Äquiv. Hg(II)-ÄDTA umgesetzt. Der alkal. Chloroformauszug

erbrachte 916 mg eines schwarzbraunen Öles, das im DC neben Verunreinigungen und etwas Ausgangsamin (Rf 0,46) zwei Hauptflecke bei Rf 0,33 und Rf 0,56 (Fließm. VI) zeigte. Die säulenchromatographische Reinigung über Aluminiumoxid (neutral, Akt.-Stufe 1, Länge der Säule 25 cm, Durchmesser 2 cm) mit Chloroform als Elutionsmittel ergab in den Fraktionen (je 10 ml)
4 und 5: 66 mg eines braunen Öles, vorwiegend mit Rf 0,56;
6 bis 13: 230 mg eines Gemisches mit Rf 0,56 und Rf 0,33;
14 bis 27: 140 mg eines braunen Öles, vorwiegend mit Rf 0,33.
Der Rückstand der Fraktionen 14 - 27 wurde im Kugelrohr i. Vak. bei 130 - 160° destilliert; aus dem Destillat konnte ein Perchlorat isoliert werden, das als Salz des Amidins identifiziert wurde.

2-Phenyl-1.4-diaza-bicyclo-[3·3·0]-4-octen

Farbloses, beim Stehen gelb werdendes Öl, Sdp.$_{1-2}$ 140 - 150° (Kugelrohr), Rf 0,33 (Fließm. VI).
IR-Spektrum: s. allg. Teil
NMR-Spektrum ($CDCl_3$): Die Integration der Peakflächen des komplizierten Spektrentyps ergab eine Protonenzahl von 14, die der Formel entspricht. Mit D_2O konnte keines der Protonensignale gelöscht werden, was die Anwesenheit einer NH- oder NH_2-Gruppe ausschließt.

Perchlorat: Farblose Nadeln vom Schmp. 140 - 141° (Aethanol/Aether).

$C_{12}H_{14}N_2 \cdot HClO_4$ (286,7)	Ber.:	C 50,26	H 5,27	N 9,77	Cl 12,36
	Gef.:	C 50,34	H 5,38	N 9,66	Cl 12,56

Die Substanz mit dem Rf-Wert von 0,56 konnte nicht rein isoliert werden; ihrem chromatographischen Verhalten nach kann sie dem β-Phenyl-β-pyrrolidon-(2)-aethylamin entsprechen.

D II Quecksilber(II)-ÄDTA-Dehydrierung der isomeren Phenyl-amino-aethyl-morpholine und des β-Phenyl-β-piperidino-aethyl-amins

a) Hg(II)-ÄDTA-Dehydrierung von 1-[(2'-Phenyl-2'-amino)-aethyl]-morpholin

1,0 g Base wurde mit 8 Oxyd.-Äquiv. Hg(II)-ÄDTA in 40 ml 1proz. Essigsäure wie üblich der Dehydrierung unterworfen. Im alkal. Chloroform-Extrakt verblieben 890 mg eines braunen Öles, das laut DC geringe Mengen Ausgangsamin enthielt, (Rf-Werte: Ausgangsamin 0,73; Dehydrierungsprodukt 0,88; Fließm. VI).
Das Dehydrierungsprodukt wurde über eine Aluminiumoxidsäule (neutral, Akt.-Stufe 1) gereinigt und als Perchlorat kristallisiert.

Perchlorat von 3-Phenyl-7-oxa-1,4-diaza-bicyclo-[4·3·0]-3-nonen
Schmp. 110 - 111,5° (Aethanol/Aether)

$C_{12}H_{14}N_2O \cdot HClO_4$ (302,7) Ber.: C 47,61 H 5,00 N 9,26
Gef.: C 47,67 H 5,18 N 9,32

IR-Spektrum (KBr): 3260 cm^{-1} (NH^+-Val.); 1642 cm^{-1} (C=N-Val.); 1580 cm^{-1}, 1495 cm^{-1} (Aromat).

Die Base selbst kann aus Aether kristallisiert werden mit einem Schmp. bei 50 - 52°.
IR-Spektrum: s. allg. Teil.

b) Hg(II)-ÄDTA-Dehydrierung von β-Phenyl-β-morpholino-aethylamin

In üblicher Weise wurde 1,0 g der Base mit 8 Oxyd.-Äquiv. Hg(II)-ÄDTA in 1proz. Essigsäure 90 Min. lang der Dehydrierung unterworfen. Der alkal. Chloroform-Extrakt hinterließ nach Abdestillieren des Lösungsmittels 912 mg eines braunen Öles, das dc nicht ganz einheitlich war, Rf 0,46 Ausgangsdiamin, Rf 0,69 Dehydrierungsprodukt (Fließm. VIII). Über eine Aluminiumoxid-Säule (neutral, Akt.-Stufe 1, Länge 10 cm, Durchmesser 2 cm), wurde das Öl mit Chloroform als Elutionsmittel gereinigt und anschließend im Kugelrohr mit ein paar Kristallen p-Toluolsulfonsäure bei 150 - 158°/1-2 mm überdestilliert.
Ausbeute: 470 mg farbloses, dc einheitliches Öl.

Auf Grund der IR- und NMR-Spektren wurde die Substanz als
2-Phenyl-7-oxa-1·4-diaza-bicyclo-[4·3·0]-4-nonen identifiziert.
IR-Spektrum: s. allg. Teil.
NMR-Spektrum ($CDCl_3$): Im Spektrum, das einen komplizierten abcd-Typ darstellt, ergab die Integration der Peakflächen 14 Protonen.
Durch D_2O ausschüttelbare Protonen waren nicht festzustellen.

Pikrolonat: Schmp. 179,5 - 181° (Methylenchlorid/Aether).

$C_{22}H_{22}N_6O_6$ (466,4) Ber.: C 56,65 H 4,75 N 18,02
Gef.: C 56,72 H 4,67 N 17,62

c) Hg(II)-ÄDTA-Dehydrierung von β-Phenyl-β-piperidino-aethylamin
1,0 g der Base wurde wie üblich mit 8 Oxyd.-Äquiv. Hg(II)-ÄDTA in 1proz. Essigsäure dehydriert. Der Rückstand der alkal. Chloroformextraktion wurde im Kugelrohr destilliert. Bei 160 - 162°/$_{1-2}$ ging ein farbloses Öl über, das dc einheitlich war, Rf 0,27 (Fließm. VI). Eine Elementaranalyse des Öles war nicht möglich, da die Substanz beim Abwiegen an Gewicht zunahm. Auf Grund der IR- und NMR-Spektraldaten konnte das Öl als
2-Phenyl-1·4-diaza-bicyclo-[4·3·0]-4-nonen identifiziert werden.
IR-Spektrum: s. allg. Teil.

Pikrat: Gelbe Nadeln vom Schmp. 89,5 - 91,5° (99proz. Aethanol)

$C_{19}H_{19}N_5O_7$ (429,4) Ber.: C 53,14 H 4,46 N 16,31
Gef.: C 53,04 H 4,29 N 16,20

LITERATURVERZEICHNIS

1) H.J. ROTH und A. BRANDAU, Arch. Pharmaz. 292, 761 (1959)

2) K. KRASSUSKY, J. prakt. Chem. 75, 238 (1907)

3) K. KRASSUSKY, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 146, 236 (1908)

4) H. MÖHRLE, unveröffentlicht

5) H. MÖHRLE und P. GUNDLACH, Tetrahedron Letters (London) im Druck

6) H. MÖHRLE und H.J. ROTH, Arch. Pharmaz. 296, 817 (1963)

7) DBP 1188071 (Auslegetag 4.3.1965), Erfinder: H. REINHECKEL

8) V.L. NARAYANAN und C.F. MARTIN, J. med. Chemistry 9, 615

9) J. KLOSA, Arch. Pharmaz. 285, 332 (1952)

10) W. ZIEGENBEIN und W. FRANKE, Chem. Ber. 90, 2291 (1957)

11) C.T. BAHNER, J. Amer. chem. Soc. 73, 4455 (1951)

12) C.S. MARVEL und V. du VIGNEAUD, J. Amer. chem. Soc. 46, 2093 (1924)

13) M. TIEFENEAU und E. FOURNEAU, Bull. Soc. chim. France 13, 971 (1913)

14) M. TIEFENEAU und E. FOURNEAU, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 146, 697 (1908)

15) N.B. CHAPMAN, N.S. ISAACS und R.E. PARKER, J. chem. Soc. (London) 1959, 1925

16) Literaturzusammenstellung siehe HOUBEN-WEYL, Methoden der org. Chemie, G. Thieme-Verlag Stuttgart, 4. Aufl., Bd. XI/1 (1957) S. 315

17) A.J. CASTRO, D.K. BRAIN, H.D. FISCHER und R.K. FULLER, J. org. Chemistry 19, 1444 (1954)

18) C.L. BROWNE und R.E. LUTZ, J. org. Chemistry 17, 1187 (1952)

19) H.K. HALL jr., J. Amer. chem. Soc. 79, 5441 (1957)

20) O.L. BRADY und F.R. CROPPER, J. chem. Soc. (London) 1950, 507

21) H. AUTERHOFF und F. MOLL, Arch. Pharmaz. 293, 132 (1960)

22) R.E. BARKER und N.S. ISAACS, Chem. Reviews 59, 737 (1959)

23) N.H. CROMWELL und H. HOEKSEMA, J. Amer. chem. Soc. 66, 870 (1944)

24) J. VOGEL, J. chem. Soc. (London) 1927, 594

25) H.P. FISCHER und C.A. GROB, Helv. chim. Acta 45, 2530 (1962)

26) B. UNTERHALT, Arch. Pharmaz. 300, 38 (1967)

27) P.B. RUSSELL, J. Amer. chem. Soc. 72, 1853 (1950)

28) R. BALTZLY, J.M. BERGER und A.A. ROTHSTEIN, J. Amer. chem. Soc. 72, 4149 (1950)

29) E. KNOEVENAGEL, Ber. dtsch. chem. Ges. 37, 4086 (1904)

30) T.S. WORK, J. chem. Soc. (London) 1942, 426

31) HOUBEN-WEYL, Methoden der org. Chemie, G. Thieme-Verlag Stuttgart, 4.Aufl., Bd.XI/1 (1957), S. 557

32) L.H. AMUNDSEN und L.S. NELSON, J. Amer. chem. Soc. 73, 242 (1951)

33) J. MEISENHEIMER und W. THEILACKER, Liebigs Ann. Chem. 469, 136 (1929)

34) E.F. JENNY und A. MELZER, Angew. Chem. 77, 964 (1965)

35) H. WENKER, J. Amer. chem. Soc. 57, 2328 (1953)

36) S.J. BROIS, J. org. Chemistry 27, 3553 (1962)

37) T.L. CAIRNS, J. Amer. chem. Soc. 63, 871 (1941)

38) K.N. CAMPELL, B.K. CAMPELL, J.F. McKENNA und E.P. CHAPUT, J. org. Chemistry 8, 103 (1943)

39) L.B. CLAPP, J. Amer. chem. Soc. 70, 184 (1948)

40) H. BESTIAN, Liebigs Ann. Chem. 566, 210 (1950)

41) H.M. KISSMAN und D.S. TARBELL, J. Amer. chem. Soc. 74, 4317 (1952)

42) G.H. COLEMAN und J.H. CALLEN, J. Amer. chem. Soc. 68, 2006 (1946)

43) Patentberichte 1964, Nr. 6, B. 06-003/64

44) J. MEISENHEIMER, P. ZIMMERMANN und U. v. KUMMER, Liebigs Ann. Chem. 446, 213 (1926)

45) A. HANTZSCH und A. WERNER, Ber. dtsch. chem. Ges. 23, 19 (1890)

46) A. HANTZSCH, Ber. dtsch. chem. Ges. 24, 3481 (1891)

47) Y.L. CHOW und C.I. COLON, J. org. Chemistry 33, 2598 (1968)

48) H.J. ROTH und H. NOUR EL DIN, Arch. Pharmaz. 295, 679 (1962)

49) O.C. MUSGRAVE und T.O. PARK, Chem. and Ind. 1955, 1552

50) H. WEIDMANN und H.K. ZIMMERMANN, Liebigs Ann. Chem. 619, 28 (1958)

51) H. MÖHRLE, Arch. Pharmaz. 299, 122 (1966)

52) H. MÖHRLE, Arch. Pharmaz. 298, 664 (1965)

53) F. BOHLMANN und C. ARNDT, Chem. Ber. 91, 2172 (1958)

54) J.W. BARRETT und R.P. LINSTEAD, J. chem. Soc. (London) 1936, 611

55) H. MÖHRLE und S. MAYER, Tetrahedron Letters (London) 1967, 5173

56) H. MÖHRLE und P. GUNDLACH, Tetrahedron Letters (London) 1968, 5893

57) H. MÖHRLE und R. ENGELSING, unveröffentlicht

58) J. KNABE und H. ROLOFF, Arch. Pharmaz. 298, 561 (1965)

59) L.N. OWEN und A.G. PETO, J. chem. Soc. (London) 1955, 2383

60) E. EIDEBENZ, Arch. Pharmaz. 280, 60 (1942)

61) R. ANSCHÜTZ, Liebigs Ann. Chem. 354, 127 (1907)

62) H. KORTEN und R. SCHOLL, Ber. dtsch. chem. Ges. 34, 1904 (1901)

63) V. PRELOG und S. SZPILVOGEL, Helv. chim. Acta 28, 178 (1945)

64) D.B. LUTEN, J. org. Chemistry 3, 594 (1939)

65) T.S. STEVENS, J.M. COWAN und J. MAC KINNON, J. chem. Soc. (London) 1931, 2568

66) L. PETIT und P. TOURATIER, Bull. Soc. chim. France 1968, 1136

67) K. ICHIMURA und M. OHTA, Bull. chem. Soc. Jap. 40, 432 (1967)

68) A. HASSNER und C. HEATHCOCK, Tetrahedron (London) 20, 1037 (1964)

69) B. MILLER, Dissertation Braunschweig 1964

Lebenslauf

Am 14. Februar 1939 wurde ich, Roland Feil, als Sohn des Gießerei-Werkmeisters Alfons Feil und seiner Ehefrau Martha, geb. Beyer, in Stuttgart geboren.

Nach dem Besuch der Grundschule in Stuttgart-Uhlbach trat ich im Herbst 1949 in die Wirtemberg-Oberschule Stgt.-Untertürkheim ein. Durch zweimaligen Wohnortwechsel meiner Eltern bedingt, besuchte ich von 1951 bis 1955 die Oberschule in Schorndorf und anschließend das Gymnasium in Geislingen/Steige, an dem ich im März 1959 die Reifeprüfung ablegte.

Von April 1959 bis März 1960 leistete ich meinen Grundwehrdient bei der Gebirgsdivision der Bundeswehr ab.

Von 1960 bis 1962 war ich Apothekerpraktikant in der Bahnhof-Apotheke in Geislingen/Steige bei Herrn Pharmazierat A. Steinbach. Im Herbst 1962 legte ich in Stuttgart die Pharmazeutische Vorprüfung ab und immaktrikulierte mich im WS 1962/63 an der Universität Tübingen. Im SS 1963 konnte ich dort mit einem Arbeitsplatz am Pharmazeutisch-chemischen Institut das Studium der Pharmazie aufnehmen, das ich im Frühjahr 1966 mit dem Staatsexamen abschloß.

Nach sechsmonatiger Kandidatenzeit in der Hirsch-Apotheke in Ulm/Do. begann ich im November 1966 am Pharmazeutisch-chemischen Institut der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen unter Anleitung von Herrn Universitäts-Dozent Dr. H. Möhrle mit der Anfertigung der vorliegenden Dissertation. Von Mai 1967 an war ich als wissenschaftliche Hilfskraft, seit September 1968 als Verwalter einer wissenschaftlichen Assistentenstelle am Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Tübingen beschäftigt. Die Arbeit "Isomere phenylsubstituierte 1,2-Aminoalkohole und 1,2-Diamine" beendete ich im Herbst 1969.

Im Mai 1967 erhielt ich die Approbation als Apotheker.

Am 21. Juli 1967 heiratete ich Fräulein Gabriele Ruisinger.

Meine akademischen Lehrer waren - außer Herrn Prof. Dr. H. Möhrle - die Herren Professoren und Dozenten
H. Auterhoff, H. Feltkamp, E. Graf, W. Hückel, H. Machleidt, F. Moll (Pharmazie); R.E. Bader, W. Wundt (Bakteriologie und Hygiene); E. Bünning, A. Grahle, K. Hummel, K. Mägdefrau, H. Metzner (Botanik und Pharmakognosie); M. Hanack, E. Müller, W. Rüdorff (Chemie); G. Weitzel (Physiologische Chemie); K.G. Bergner (Lebensmittelchemie); F. Lembeck, H. Uehleke (Pharmakologie); H. Krüger (Physik); K.D. Mörike (Anatomie).